

**OCENA KLINICZNYCH
I NEUROFIZJOLOGICZNYCH
NASTĘPSTW
ZAKOŃCZONEGO LECZENIA
DZIECIĘCEJ OSTREJ BIAŁACZKI
LIMFOBLASTYCZNEJ**

Pracę wykonano
w Katedrze Neurologii Dzieci i Młodzieży
i Pracowni Neurofizjologii Katedry Neurologii Dzieci i Młodzieży
Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Wydziału Lekarskiego
Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. med. Marek Kaciński

ROZPRAWY HABILITACYJNE UNIwersYTETU JAGIELLOŃSKIEGO
COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI

SŁAWOMIR KROCZKA

OCENA KLINICZNYCH
I NEUROFIZJOLOGICZNYCH
NASTĘPSTW
ZAKOŃCZONEGO LECZENIA
DZIECIĘCEJ OSTREJ BIAŁACZKI
LIMFOBLASTYCZNEJ



WYDAWNICTWO UNIwersYTETU JAGIELLOŃSKIEGO

RECENZENT WYDAWNICZY

Dr hab. Jan Kochanowski, prof. Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

PROJEKT OKŁADKI

Dorota Heliasz

REDAKTOR

Dorota Węgierska

KOREKTOR

Barbara Cabala

SKŁAD I ŁAMANIE

Tomasz Pasteczka

© Copyright by Sławomir Krocza & Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego

Wydanie I, Kraków 2013

All rights reserved

Niniejszy utwór nie może być reprodukowany, przetwarzany i rozpowszechniany w jakikolwiek sposób za pomocą urządzeń elektronicznych, mechanicznych, kopiujących, nagrywających i innych oraz nie może być przechowywany w żadnym systemie informatycznym bez uprzedniej pisemnej zgody Wydawcy

ISBN 978-83-233-3646-4



www.wuj.pl

Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego

Redakcja: ul. Michałowskiego 9/2, 31-126 Kraków

tel. 12-631-18-81, tel./fax 12-631-18-83

Dystrybucja: tel. 12-631-01-97, tel./fax 12-631-01-98

tel. kom. 506-006-674, e-mail: sprzedaz@wuj.pl

Konto: PEKAO SA, nr 80 1240 4722 1111 0000 4856 3325

SPIS TREŚCI

SKRÓTY ZASTOSOWANE W PRACY	7
1. WSTĘP.....	9
1.1. Patofizjologiczne mechanizmy powstania polineuropatii.....	10
1.2. Objawy kliniczne polineuropatii.....	11
1.3. Neurofizjologiczna diagnostyka neuropatii	13
1.4. Znaczenie potencjałów wywołanych w diagnostyce zaburzeń OUN	14
1.4.1. Słuchowe potencjały wywołane pnia mózgu (SPWPM, BAEP).....	14
1.4.2. Wzrokowe potencjały wywołane (WPW, VEP)	16
1.4.3. Somatosensoryczne potencjały wywołane (SSPW, SEP).....	17
1.4.4. Endogenne potencjały wywołane (P300)	18
1.5. Nowe kierunki terapii neuropatii polekowych.....	20
2. CEL PRACY	23
3. MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ	25
3.1 Metodyka badań neurofizjologicznych.....	28
3.1.1. Metodyka badań ENG i EMG	28
3.1.2. Metodyka badań słuchowych potencjałów wywołanych.....	29
3.1.3. Metodyka badań wzrokowych potencjałów wywołanych.....	31
3.1.4. Metodyka badań somatosensorycznych potencjałów wywołanych.....	32
3.1.5. Metodyka badań potencjałów endogennych P300.....	33
3.2. Metodyka obliczeń statystycznych	34
4. WYNIKI	37
4.1. Charakterystyka kliniczna.....	37
4.1.1. Wiek zachorowania i kontroli	37
4.1.2. Rozkład płci	39
4.1.3. Objawy kliniczne	41
4.2. Wyniki badań neurograficznych	45
4.2.1. Wyniki ENG i EMG w grupach badanych	45
4.2.2. Szczegółowa analiza parametrów przewodnictwa ruchowego.....	48
4.2.2.1. Nerw pośrodkowy	48
4.2.2.2. Nerw piszczelowy	52
4.2.2.3. Nerw strzałkowy	56

4.2.3. Szczegółowa analiza parametrów przewodnictwa czuciowego	61
4.2.3.1. Nerve pośredkowy	61
4.2.3.2. Nerve łydkowy	65
4.3. Szczegółowa analiza parametrów MUAP.....	69
4.3.1. Mięsień piszczelowy przedni.....	69
4.3.2. Mięsień obszerny uda boczny	74
4.3.3. Mięsień międzykostny I.....	80
4.4. Wyniki badań potencjałów wywołanych	85
4.4.1. Wyniki badań słuchowych potencjałów wywołanych	85
4.4.2. Wyniki badań wzrokowych potencjałów wywołanych.....	92
4.4.3. Wyniki badań somatosensorycznych potencjałów wywołanych	98
4.4.4. Wyniki badań potencjałów endogennych P300	108
5. DYSKUSJA	113
5.1. Ocena wpływu leczenia ALL na parametry badań ENG i EMG	113
5.2. Ocena wpływu leczenia ALL na parametry egzo- i endogennych potencjałów wywołanych.....	116
6. PODSUMOWANIE	121
7. WNIOSKI	123
8. SPIS TABEL I RYCIN.....	125
ANEKS	
Szczegółowe obliczenia parametrów klinicznych i neurofizjologicznych	131
STRESZCZENIE.....	139
SUMMARY	145
PIŚMIENNICTWO.....	151

SKRÓTY ZASTOSOWANE W PRACY

A	amplituda
AECS	Amerykańskie Towarzystwo Elektroencefalografii
ALC	acetyl-L-karnityna
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna
ANOVA	analiza wariancji
ARAC	arabinozyd cytozyny
BCNU	karmustyna
BFM95	zmodyfikowany program BFM 95
CCT	ośrodkowy czas przewodzenia
CIDP	przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna
CMAP	złożony potencjał jednostki ruchowej/odpowiedź M
CMT	choroba Charcota-Marie'a-Tootha
dLat	standaryzowana latencja końcowa
EEG	elektroencefalografia
EMG	elektromiografia
ENG	elektroneurografia
GBS	zespół Guillaina-Barrégo
HL	elektrofizjologiczny próg słyszalności
HSMN	rodzinna polineuropatia czuciowo-ruchowa
IFCN	Międzynarodowa Federacja Neurofizjologii Klinicznej
IGF	insulinopodobny czynnik wzrostu
IL	interleukina
Lat	standaryzowana latencja
4-MC	4-metylokatechol
MCV	szybkość przewodzenia we włóknach ruchowych
MTX	metotreksat
MUAP	potencjał czynnościowy jednostki ruchowej
NGF	czynnik wzrostowy nerwów
NHL	chłoniak nieziarniczy
NY	zmodyfikowany program New York
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
P300	endogenne potencjały wywołane P300
PCT	obwodowy czas przewodzenia
PNET	prymitywny guz neuroektodermalny

PW (EP)	potencjały wywołane
sBFM	wcześniejsze zmodyfikowane programy BFM 81, 83, 86, 87
SCV	szybkość przewodzenia we włóknach czuciowych
SD	odchylenie standardowe
SNAP	odpowiedź czuciowa
SPWPM (BAEP)	śluchowe potencjały wywołane pnia mózgu
SSPW (SEP)	somatosensoryczne potencjały wywołane
VCR	winkrystyna
WPW (VEP)	wzrokowe potencjały wywołane

1. WSTĘP

Nowoczesne programy lecznicze ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) umożliwiły wyleczenie dużego odsetka dzieci. Długotrwałe przeżycia pacjentów chorujących w wieku dziecięcym na ALL zachęcają do poznania jakości ich życia, w tym również łagodnych i często ukrytych ograniczeń ich aktywności psychofizycznej. Farmakoterapia groźnych dla życia chorób wymusza niejednokrotnie trudne merytorycznie i emocjonalnie balansowanie między korzyściami terapeutycznymi wynikającymi z ich zastosowania a niepożądanymi objawami toksycznymi stosowanych leków. Nowoczesne chemioterapeutyki stosowane w leczeniu ALL cechują się wysoką skutecznością, jednak obciążone są niejednokrotnie wieloma powikłaniami ogólnoustrojowymi, w tym również ze strony układu nerwowego. Dotyczy to zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego, a także mięśni [61].

U pacjentów z nowotworami zaburzenia nerwowo-mięśniowe mogą być skutkiem kombinacji objawów bezpośrednio związanych z obecnością guza, niepożądanych objawów leczenia lub też wystąpienia zespołów paraneoplastycznych. Objawy bezpośrednie mogą być wynikiem zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez proces nowotworowy najczęściej klatki piersiowej i płuc albo też wystąpienia poliradikulopatii i uciskowych pleksopatii (barkowej lub lędźwiowo-krzyżowej) powodujących typowe zespoły bólowe. Nowotwory mogą powodować także powstanie zespołów paraneoplastycznych pod postacią podostrej neuropatii czuciowej, zespołu Lamberta-Eatona, zespołów miastenicznych, czy też neuropatii związanych z paraproteinemią. W zespołach tych powstają często specyficzne przeciwciała przeciwko tkance nerwowej i mięśniowej [29].

Polineuropatia obwodowa jest jednym z częściej spotykanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem chemioterapeutyków. Może wystąpić ona w przebiegu leczenia analogami platyny (cisplatyna, oksaplatyna, karboplatyna), taksanami (paklitaksel, doketaksel), alkaloidami Vinca, talidomidem, suraminą i bortezomibem, a także cytarabiną i prokarbazyną [104, 136, 162]. Objawy neuropatii wywołanej większością chemioterapeutyków, w tym takrolimusem i suraminą, mają odwracalny przebieg i szybko ustępują po zakończeniu leczenia [138]. Natomiast leczenie cisplatyną może wywołać polineuropatię zależną od dawki, której przebieg może być nieodwracalny [92, 138]. Z tych powodów w nowoczesnych programach terapeutycznych należy uwzględnić możliwości stosowania takich leków, aby przy porównywalnej skuteczności ograniczyć ich działania niepożądane. Przykładowo, wśród taksanów mniejsze od paklitakselu objawy neurotoksyczne wykazuje doketaksel, a w grupie epotilonów mniejszą neurotoksycznością cechuje się iksabepilon [171]. W terapii nowotworów bardzo szerokie zastosowanie znalazły

także kortykosterydy. Jednym z rzadziej pojawiających się objawów niepożądanych ich zastosowania może być wystąpienie miopatii. Miopatia nekrotyczna może być wywołana także przez stosowanie winkrystyny (VCR) [99].

Stosowanie chemioterapeutyków może wywoływać również zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Powikłania w zakresie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego w czasie leczenia ALL wymagają szybkiego ich rozpoznania i leczenia, aby uniknąć trwałych następstw [135]. Powikłaniem dokanałowej chemioterapii metotreksatem (MTX), cytarabiną, czy też tiotepą, a także po omyłkowym dokanałowym podaniu VCR lub doksorubicyny może być mielopatia [104]. W przebiegu leczenia L-asparaginazą, wysokimi dawkami MTX i cisplatyny mogą wystąpić objawy udaropodobne [81, 106]. Encefalopatia może być z kolei objawem niepożądanym stosowania karmustyny (BCNU), cisplatyny, cytarabiny, 5-fluorouracylu, ifosfamid, L-asparaginazy, MTX, prokarbazyny, ale również kortykosterydów, interferonu oraz interleukiny-2. Natomiast objawy mózdkowe mogą wystąpić po leczeniu cytarabiną, 5-fluorouracylem i prokarbazyną [45, 133]. Ghosh i wsp. opisali psychiatryczne zaburzenia wytwórcze (halucynacje) w przebiegu leczenia VCR u dwóch pacjentów [54].

1.1. Patofizjologiczne mechanizmy powstania polineuropatii

Pomimo szerokiego zakresu badań mechanizmy powstawania polineuropatii związanych z terapią lekami przeciwnowotworowymi pozostają niejasne. Wykazano jednak, że cisplatyna i suramina stymulują apoptozę neuronów w zwojach korzeni grzbietowych, a czynnik wzrostowy nerwów (NGF) może zapobiegać powstawaniu zaprogramowanej śmierci komórki związanej z neurotoksycznością cisplatyny. Zaobserwowano też, że suramina wywołuje akumulację błoniastych ciał wtętotowych w tych komórkach, a ich gromadzenie zależy od wielkości dawki kumulacyjnej. Niektóre z chemioterapeutyków aktywują inhibitory jądrowej odwrotnej transkryptazy, przez co zostaje zaburzona czynność mitochondriów z ubytkiem mitochondrialnego DNA i hamowaniem działania polimerazy DNA. Zjawiska te mogą tłumaczyć mechanizm pojawiania się objawów neuropatii toksycznej u pacjentów leczonych chemioterapeutykami [138].

Najlepiej poznaną polineuropatią będącą niepożądanym następstwem chemioterapii jest polineuropatia powinkrystynowa. Na modelach zwierzęcych wykazano patofizjologiczne podobieństwa mechanizmów występowania polineuropatii powinkrystynowej i indukowanego aksonotomii zwyrodnienia Wallerowskiego [197]. W innych projektach obejmujących badania nad niezmielinizowanymi aksonami u szczurów, którym podawano VCR, stwierdzono znaczące zmniejszenie gęstości mikrotubul w tych aksonach będące następstwem obrzęku aksonu. Towarzyszyła mu dodatkowo dezorganizacja cytoszkieletu mikrotubul. Tanner i wsp. wykazali ponadto pewną nadreaktywność włókien C [174], z rozwojem w tym czasie u zwierząt allodyinii i przeczulicy [4, 9, 175]. Autorzy ci wykazali także występowanie zwolnienia przewodnictwa we włóknach A i C [175]. Inne badania wskazują jednak, że za występowanie przeczulicy odpowiedzialne jest uszkodzenie włókien aferentnych o szerokiej średnicy [14, 35, 201]. Topp i wsp. wskazali na fakt, że stosowanie VCR powoduje uszkodzenie zmielinizowanych włókien A [179].

Przyczyną powstania neuropatii może też być dysfunkcja kanałów jonowych neuronu i uszkodzenie komórek w zwojach korzeni grzbietowych [136]. Według Dougherty'ego i wsp. neuropatyczny ból w przewlekłej neuropatii wywołanej przez VCR jest związany z uszkodzeniem aferentnych włókien A-beta, A-delta i włókien C [41].

W badaniach Dąbskiej i wsp. wykazano, że wczesne zmiany neuropatologiczne w uszkodzonych przez VCR neuronach obejmują degenerację aksonu i mieliny oraz uszkodzenie komórek Schwanna [39]. Według Topp i wsp. oraz Park i wsp. stosowanie VCR wywołuje polineuropatię czuciowo-ruchową, która jest najpewniej spowodowana zaburzeniem transportu aksoplazmatycznego [136, 179]. Z kolei Egbelakin i wsp. dowiedli, iż u pacjentów z niską ekspresją genotypu dla cytochromu P450 (CYP)3A5 istnieje zwiększone ryzyko neurotoksyczności obwodowej VCR. U tych pacjentów za metabolizm VCR odpowiedzialny jest CYP3A4, który rozkłada ją mniej efektywnie [47]. Dlatego w czasie leczenia ALL należy unikać leków, które mogłyby hamować działanie tego cytochromu. Takim przykładowym lekiem jest posakonazol stosowany w opanowaniu objawów rozsianej grzybicy [49].

U królików (podobnie jak u ludzi) w odpowiedzi na leczenie VCR występuje głównie neuropatia czuciowa [127]. Objawom klinicznym towarzyszą zmiany w badaniach neurofizjologicznych, w badaniach Authiera i wsp. zanotowano spadek szybkości przewodzenia w nerwach obwodowych w przebiegu neuropatii indukowanej VCR [10]. Przeprowadzono też badanie na 65 szczurach. Podzielono je na dwie grupy. W grupie I zwierzęta otrzymywały stałą dawkę VCR (0,2 mg/kg), w II zaś stosowano dawki wzrastające (wyjściowo 0,1 mg/kg i więcej o 0,05 mg/kg/tydzień). VCR podawana była dootrzewnowo raz w tygodniu przez kolejnych 5 tygodni. Po 5 i 14 tygodniach od zakończenia leczenia wykonywano EMG. W 5. tygodniu leczenia nie było istotnych zmian w szybkości przewodzenia w grupach z VCR i w grupie kontrolnej, rejestrowano natomiast istotny spadek amplitudy złożonego potencjału jednostki ruchowej/odpowiedzi M (CMAP) i odpowiedzi czuciowej (SNAP) u szczurów z VCR i zmiany te utrzymywały się przez 14 tygodni od zakończenia leczenia. Spadek amplitudy CMAP i SNAP korelował ze zmianami histologicznymi o typie degeneracji aksonalnej i demielinizacji. Po tygodniu od stosowania VCR amplitudy odpowiedzi były wyższe, a zmiany kliniczne, elektrofizjologiczne i histologiczne były bardziej nasilone w grupie I [71].

1.2. Objawy kliniczne polineuropatii

Nasilenie objawów polineuropatii wywołanej VCR jest ściśle związane z wielkością dawki kumulacyjnej oraz czasem trwania terapii [51, 136, 187, 194]. Na jej wystąpienie bardziej narażone są niemowlęta i młodsze dzieci, a także pacjenci wyniszczeni [11]. Pierwszym objawem neurotoksyczności jest najczęściej brak odruchów skokowych i można go już obserwować w pierwszych dwóch tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Parestezje palców i stóp pojawiają się po kolejnych dwóch tygodniach terapii u 75% pacjentów. U 62% leczonych VCR stwierdza się także zaburzenia wibracji, przy braku zaburzeń czucia ułożenia [132], a zastosowanie nawet niskich dawek VCR może spowodować narastające zaburzenia czucia wibracji [55, 147].

Zaburzenia ruchowe są rzadsze i występują u 18,7% chorych. Osłabienie siły mięśniowej dotyczy najpierw prostowników palców, nadgarstka i prostowników grzbietowych palców stóp. Dalsze kontynuowanie chemioterapii winkrystyną prowadzi do gwałtownego narastania objawów uogólnionej hipotonii z towarzyszącymi bólami i kurczami mięśni, ale piorunujące porażenie czterokończynowe jest opisywane wyjątkowo rzadko. Ten typ gwałtownej czterokończynowej polineuropatii występującej u pacjentów z ALL leczonych VCR należy różnicować z zespołem Guillaina-Barrégo (GBS), który może występować również u nich [30, 117].

Najczęściej jednak pierwsze objawy polineuropatii są na tyle niewielkie, że w batalii o wyleczenie dziecka ze śmiertelnej choroby mogą uść uwadze zespołu leczącego. Reinders-Messelink i wsp. obserwowali u 11 dzieci w wieku 5–12 lat leczonych VCR narastające trudności w pisaniu. Autorzy ci zauważyli, że dzieci pisały wolniej, robiły dłuższe przerwy w pisaniu, a nacisk palców na długopis był mniejszy. Zmniejszenie siły nacisku mogło być spowodowane niedostateczną informacją kinestetyczną w wyniku rozwijającej się neuropatii obwodowej VCR [146]. Wiotki niedowład kończyn dolnych (wywołany mielopatią) może wystąpić również po dokanałowym podaniu VCR [3].

U 10% pacjentów może dojść do równoczesnego zajęcia nerwów czaszkowych (opadanie powiek, ostry zez, dysfagia, dyzartria) [15, 59, 157, 198]. Weisfeld-Adams i wsp. opisali przejściowe uszkodzenie nerwu wzrokowego, które wystąpiło u 6-letniego chłopca z prymitywnym guzem neuroektodermalnym (PNET) po sześciu cyklach VCR [200]. U pacjentów leczonych VCR opisano również przejściowe obustronne porażenie strun głosowych [94, 121, 155]. Zajęcie układu wegetatywnego może z kolei prowadzić do niedrożności porażennej jelit, zaparc czy też hipotonii ortostatycznej [132]. Innymi wegetatywnymi objawami niepożądanymi leczenia winkrystyną są zaburzenia rytmu serca [40, 67, 123, 157].

Całkowite ustąpienie objawów klinicznych polineuropatii wywołanej chemioterapią stwierdza się zazwyczaj do czterech miesięcy od zakończenia leczenia, chociaż przez długie miesiące można nie wywoływać odruchów skokowych. Według Postmy i wsp. objawy przebytej neuropatii można stwierdzić jeszcze po upływie 40 miesięcy od zakończenia leczenia [142]. Objawom klinicznym może towarzyszyć wzrost poziomu białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, chociaż nie jest to objaw zbyt częsty [30].

Również inne alkaloidy Vinca mogą wywołać polineuropatię. Windezyina jest nawet bardziej toksyczna od VCR, a w czasie jej stosowania częściej obserwuje się parestezje i inne objawy neuropatii obwodowej, jej skuteczność terapeutyczna jest podobna do VCR [101, 191]. Natomiast nowy alkaloid winflunina cechuje się mniejszą neurotoksycznością, a objawy niepożądane ograniczają się zazwyczaj do niezbyt nasilonej czuciowej neuropatii dystalnej. Objawy ostrego uszkodzenia obwodowego układu nerwowego, przejawiające się zaburzeniami chodu, a czasem znacznie nasilonym niedowładem kończyn dolnych z towarzyszącymi zaburzeniami czucia, najczęściej szybko mijają po zaprzestaniu leczenia winkrystyną [117, 203]. Czasami jednak mają gwałtowny przebieg i zmuszają leczących do zmiany schematu leczenia, z wyłączeniem czy też redukcją częstości podawania i/lub dawki VCR. Niekiedy niezbyt nasilone następstwa kliniczne i neurofizjologiczne w obwodowym układzie nerwowym oraz w mięśniach są obserwowane nawet wiele lat po zakończeniu leczenia [83, 84, 97, 163, 202]. Z kolei objawami niepożądanymi stosowania takrolimusu i rzadziej suraminy może być wystąpienie polineuropatii o charakterze demielinizacyjnym, której przebieg może przypominać GBS lub przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP) [138]. Natomiast charakterystycznym powikłaniem terapii

cisplatyną jest nasilona polineuropatia czuciowa z subtelnymi objawami ruchowymi. Występuje ona u około 76% leczonych. Po zakończeniu terapii tym lekiem obserwuje się trwale zaburzenia czucia u 20–60% leczonych. Objawy neuropatii występującej w czasie chemioterapii nasila hipomagnezemia, natomiast równoczesne stosowanie amifostyny działa protekcyjnie [139]. Stwierdza się wtedy zaburzenia przewodnictwa, najczęściej pod postacią braku odpowiedzi czuciowej, i zmniejszenie szybkości przewodzenia we włóknach czuciowych przy równocześnie prawidłowym przewodnictwie ruchowym i EMG.

1.3. Neurofizjologiczna diagnostyka neuropatii

Do najczęstszych czynników toksycznych wpływających na obwodowy układ nerwowy należą działania niepożądane leków oraz zatrucia metalami ciężkimi, rozpuszczalnikami i związkami fosfoorganicznymi. Większość takich substancji toksycznych wpływa na transport aksoplazmatyczny i powoduje obumieranie wsteczne neuronu. Te czynniki toksyczne wywołują najczęściej elektrofizjologiczny obraz aksonopatii, a rzadziej uszkodzenie demielinizacyjne, które może mieć charakter odcinkowy. Przykładem takiego odcinkowego uszkodzenia mieliny mogą być neurotoksyczne powikłania leczenia suraminą. Uszkodzenie aksonalne najlepiej obrazuje obniżenie amplitudy odpowiedzi ruchowej i/lub czuciowej, przy prawidłowej lub nieznacznie zwolnionej szybkości przewodzenia ze współistniejącymi cechami ostrego odnerwienia w mięśniach. Znaczne zwolnienie szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych i czuciowych nerwów wraz z wydłużeniem latencji, a także wydłużeniem latencji fali F, świadczy natomiast o demielinizacyjnym uszkodzeniu nerwów obwodowych.

ALL, a zwłaszcza jej leczenie, pozostawiają resztkowe objawy w układzie nerwowym [163, 164], a w ich ocenie dużą przydatność wykazują badania neurofizjologiczne. Spośród nich najlepiej poznano wpływ leczenia ALL na obraz badania elektroencefalograficznego [80], mniej natomiast zbadane są następstwa ALL i jej leczenia na parametry badania elektroneurograficznego, elektromiograficznego, a także potencjałów wywołanych egzogennych, a szczególnie endogennych. Badania neurofizjologiczne pozwalają zarówno na potwierdzenie polineuropatii, jak również jej podklinicznego przebiegu, ocenę rozległości uszkodzenia, określenie jego typu, a także prześledzenie dynamiki tego procesu [93]. Typowymi zmianami stwierdzanymi w badaniu neurofizjologicznym w przebiegu neuropatii wywołanej VCR są objawy ostrego odnerwienia z obecnością fibrylacji i zmniejszeniem gęstości włókien mięśniowych głównie w mięśniach dystalnych. Zaburzenia przewodnictwa we włóknach ruchowych i czuciowych stwierdza się niejednokrotnie jeszcze długo po ustąpieniu objawów klinicznych, przede wszystkim w postaci wydłużonej latencji końcowej [83, 85, 86, 132]. Innymi zmianami opisywanymi w ENG są: obniżona amplituda ruchowej odpowiedzi M (*compound muscle potential* – CMAP) przy niezmienionej szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych (MCV), blok przewodzenia, brak zaburzeń fali F oraz brak odruchu H (u 56,2%). Zmiany te wskazują na występowanie w tych przypadkach dystalnej aksonopatii, a neuropatia obejmuje najwcześniej włókna o dużym przekroju [51, 132, 147].

1.4. Znaczenie potencjałów wywołanych w diagnostyce zaburzeń OUN

Potencjały wywołane (PW, *evoked potentials* – EP) są odpowiedzią kory mózgu lub innych struktur układu nerwowego na stymulację i pojawiają się w ścisłym związku czasowym z zastosowanym do stymulacji bodźcem. W zależności od czasu wystąpienia odpowiedzi na bodziec (latencja) PW dzieli się na egzo- i endogenne. PW egzogenne są potencjałami o krótkim czasie latencji, a w zależności od zastosowanego bodźca wyróżnia się potencjały wzrokowe (WPW, VEP), somatosensoryczne (SSPW, SEP) oraz słuchowe potencjały wywołane pnia mózgu (SPWPM, BAEP). Natomiast endogenne PW (P300) powstają niezależnie od charakteru bodźca, stanowiąc elektrofizjologiczny wskaźnik procesów poznawczych. Potencjałem P300 określa się dodatnie najwyższe wychylenie fali, zarejestrowane w odprowadzeniach z okolicy centralno-ciemieniowej i pojawiające się w 250–700 ms od zadziałania bodźca akustycznego lub wzrokowego. Są zatem potencjałami o długiej latencji. Wśród największych zalet tych technik neurofizjologicznych należy wymienić ich dużą czułość, nieinwazyjność oraz możliwość wielokrotnego powtarzania przy stosunkowo niskich kosztach. Są one obiektywnym, chociaż nieswoistym, narzędziem diagnostycznym neurologa.

Zasady wykonywania badań PW określają zalecenia Międzynarodowej Federacji Neurofizjologii Klinicznej (IFCN) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Encefalografii (AEEGS). Analiza wyników obejmuje ocenę morfologii zapisu oraz latencji i amplitudy uzyskanych potencjałów. Za nieprawidłowe przyjmuje się wydłużenie latencji powyżej 2–2,5 SD, zmiany amplitudy powyżej 50%, a także nieprawidłową morfologię zapisu [102]. Parametry PW zmieniają się wraz z dojrzewaniem układu nerwowego i przyjmuje się, że latencje SPWPM osiągają wartości podobne jak u dorosłych po 3. roku życia [109], a latencje WPW w 5. roku życia [176]. Z kolei wyniki latencji SSPW są wypadkową dwóch procesów: z jednej strony wzrostu dziecka i wydłużania się jego kończyn (a więc wydłużania się latencji), z drugiej zaś dojrzewania układu nerwowego (skrótowania latencji). Obecnie przyjmuje się, że wartości latencji ośrodkowych są podobne jak u dorosłych już w 6. roku życia. PW znalazły szerokie zastosowanie w praktyce klinicznej, w tym w szczególności w diagnostyce bez-/skąpoobjawowych procesów chorobowych. Ich seryjne wykonywanie pozwala ponadto na śledzenie dynamiki procesu chorobowego i monitorowanie leczenia, w konsekwencji są więc pomocne w ustaleniu rokowania.

1.4.1. Słuchowe potencjały wywołane pnia mózgu (SPWPM, BAEP)

SPWPM są zarejestrowanymi za pomocą elektrod powierzchniowych umieszczonych na skórze głowy zmianami napięcia elektrycznego powstałymi pod wpływem bodźców słuchowych. SPWPM tworzy siedem załameków pojawiających się w około 2.–8. ms od stymulacji krótkim bodźcem akustycznym. Ze względu na stałość i powtarzalność wyników ocenia się załamki I, III i V, przyjmując, że załamek I generowany jest przez bliższą część nerwu VIII, załamek III w dolnej części mostu, natomiast V w górnej części mostu i dolnej części śródmózgowia. Tak więc stwierdzenie nieprawidłowych parametrów badania SPWPM świadczy o zaburzeniu przewodnictwa w drodze słuchowej na odcinku

od pnia nerwu VIII do poziomu śródmózgowia. Zmiany parametrów SPWPM nie są swoiste i mogą towarzyszyć różnym procesom chorobowym upośledzającym czynność drogi słuchowej.

Do oceny przewodzenia między poszczególnymi strukturami OUN przydatna jest także analiza latencji międzywierzchołkowych fal I–III, III–V i I–V. Interlatencja fal I–V ocenia czas przejścia impulsu z nerwu VIII do górnej części pnia mózgu (wzgórki dolne blaszki czworaczej), interlatencja fal I–III ocenia przejście potencjału pomiędzy nerwem VIII a górną częścią mostu, natomiast interlatencja III–V potencjał w samym pniu mózgu. W ocenie zapisu najbardziej istotne są latencje i interlatencje fal I–V, natomiast dla oceny SPWPM mniej przydatna jest analiza amplitud poszczególnych fal [204]. Kształt samej odpowiedzi, a zwłaszcza jej amplituda, cechują się dużą zmiennością osobniczą, na wartości SPWPM nie mają jednak wpływu stopień skupienia uwagi oraz sen fizjologiczny i indukowany. Również wiek badanych pacjentów nie wpływa zasadniczo na parametry załamek SPWPM, wykazano bowiem, że latencja załamka I osiąga wartości jak u dorosłych już pomiędzy 2. tygodniem a 2. miesiącem życia, a załamek III i V w wieku 3–4 lata [96, 156].

Natomiast amplituda załamek SPWPM wzrasta od 6. miesiąca i osiąga wartości maksymalne około 4. roku życia, po czym stopniowo zmniejsza się do wartości charakterystycznych dla dorosłych [73, 95].

W związku z tym badanie SPWPM znalazło szerokie zastosowanie w praktyce lekarskiej, szczególnie w diagnostyce upośledzenia słuchu u noworodków. Kliniczna przydatność SPWPM wynika z relacji między nieprawidłowościami poszczególnych załamek a patologią struktur, w których powstają, oraz ich niepodatnością na zaburzenia metaboliczne i leki. SPWPM są często nieprawidłowe w przypadku uszkodzenia struktury pnia mózgu i praktycznie zawsze nieprawidłowe u pacjentów z glejakami pnia mózgu. Natomiast choroby pnia mózgu oszczędzające drogi słuchowe (jak zawał jego części brzusznej, powodujący zespół zamknięcia, czy zawał bocznej części rdzenia przedłużonego), nie mają wpływu na SPWPM, podobnie jak stężenie barbituranów wywołujące linię izoelektryczną w zapisie EEG. Dlatego też SPWPM są przydatne do stwierdzenia integralności pnia mózgu w zaburzeniach metabolicznych i toksycznych zmieniających zapis EEG. Załamki SPWPM wykazują także dużą oporność na wpływy toksyczne, między innymi benzodwazepin, barbituranów, opioidów, imipraminy, amitryptyliny, alkoholu, tlenku węgla, jak i prawdopodobnie fenytoiny. SPWPM nie znikają również w śpiączce mocznicowej, ketonowej i wątrobowej, mogą być przydatne w wykrywaniu toksycznego działania ołowiu na OUN. U dzieci do 6. roku życia udokumentowano dodatnią korelację między czasem latencji fal I, III i V a stężeniem ołowiu w surowicy krwi, wydłużenie zaś latencji załamka I stwierdzono przy stężeniu ołowiu poniżej 100 $\mu\text{g/l}$ [208]. W przypadku prenatalnej ekspozycji na związki rtęci następuje wydłużenie interlatencji załamek I i III, a w okresie postnatalnym dochodzi głównie do wydłużenia interlatencji załamek III–V [120].

Potencjały te znalazły także szerokie zastosowanie w otolaryngologii, stosuje się je bowiem do obiektywnego określenia progu słyszalności (wartość progowa bodźca akustycznego pozwala na zarejestrowanie załamka V) oraz do zróżnicowania rodzaju ubytków słuchu. Z praktycznego punktu widzenia szczególnym ich zastosowaniem jest przesiewowa diagnostyka uszkodzeń słuchu u noworodków i wcześniaków [57]. W neurologii SPWPM znalazły zastosowanie w diagnostyce pozaślimakowych uszkodzeń słuchu,

w tym szczególnie w lokalizacji tego uszkodzenia. Parametry SPWPM mają znaczenie rokownicze u osób nieprzytomnych i pozostają bardzo użyteczne w diagnostyce śmierci mózgu. Wydłużenie interlatencji I–III, III–V lub I–V, i/lub latencji załamek III lub V świadczy o pozaślimakowym umiejscowieniu zaburzeń słuchu. Podobnie jak inne potencjały egzogenne SPWPM znalazły także zastosowanie w diagnostyce stwardnienia rozsianego, a szczególnie w rozpoznawaniu ognisk niemych klinicznie. U większości pacjentów z tym schorzeniem stwierdza się obniżenie stosunku amplitud V/I lub brak załamka V, często spotyka się również wydłużenie interlatencji międzyzałamkowej, a rzadziej brak załamek SPWPM [52]. We wstępnych badaniach własnych również wykazano zmiany parametrów SPWPM u dzieci po zakończonym leczeniu ALL [87]. SPWPM stosuje się także w diagnostyce śródoperacyjnej nerwiaków nerwu VIII oraz w operacyjnym odbarczaniu nerwów trójdzielnego i trzeciowego.

1.4.2. Wzrokowe potencjały wywołane (WPW, VEP)

Badania WPW umożliwiają nieinwazyjną diagnostykę narządu wzroku, uznaje się bowiem, że WPW są odpowiedzią fototropową z okolic plamki na określony stymulujący ją bodziec. Najczęściej stosowanym sposobem stymulacji jest użycie wzorca naprzemiennej szachownicy, zapewnia ono bowiem powtarzalność rejestrowanego zapisu i stabilne wartości uzyskanych parametrów. Przy użyciu szachownicy o polach do 30 minut wartości kątowej pobudzeniu ulega do 4 stopni centralnych siatkówki. Innymi rzadziej używanymi sposobami stymulacji jest wzorec czarno-białych pasów lub biały błysk o luminacji 1,5–4 cd/m². Przyjmuje się, że największe amplitudy rejestrowanych załamek osiąga się przy stymulacji 10–20 minut kątowych, natomiast latencje są najkrótsze przy stymulacji bodźcem o wielkości około 40 minut kątowych, a stymulacja wzorem o wielkości poniżej 22 minut kątowych prowadzi do uzyskania odpowiedzi z dolka plamki. Nie udało się dotychczas jednoznacznie przyporządkować rejestrowanych załamek określonym strukturom mózgu. Przyjmuje się, że zarejestrowane w badaniu WPW załamki N70 (N75), P100 i N135 (N145) są generowane w korze wzrokowej, w okolicy okołostrogowej płatów potylicznych. Arroyo i wsp. sugerują, że potencjał N75 powstaje w zakręcie językowym w przyśrodkowej części płata potylicznego, P100 w okolicach bocznych płata potylicznego w obszarze bruzdy ostrogowej, natomiast N145 w bocznej i przyśrodkowej części płata potylicznego [8]. Odchylenia stwierdzane w badaniu WPW nie są jednak swoiste dla określonych chorób, a jedynie świadczą o występowaniu zaburzeń przewodnictwa w drodze wzrokowej. O zaburzeniach w tym przewodnictwie można wnioskować jedynie po wykluczeniu przyczyn okulistycznych wpływających na wynik badania. Są nimi przede wszystkim zaburzenia ostrości wzroku. Z wiekiem skraca się latencja załamek WPW, co jest związane z dojrzewaniem narządu wzroku i dróg wzrokowych [20, 98, 178]. Według Bloma i wsp. parametry WPW u pacjentów powyżej 3.–4. roku życia osiągają wartości rejestrowane u dorosłych [17].

WPW znalazły szerokie zastosowanie w okulistyce i neurologii. Są wykorzystywane w diagnostyce pozagłowego zapalenia nerwu wzrokowego, ślepoty korowej, schorzeń siatkówki, a u osób nieprzytomnych stosuje się je do elektrofizjologicznego wykazania ciągłości drogi wzrokowej [100]. W neuropatii nerwu wzrokowego załamki rejestrowane za pomocą WPW charakteryzują się obniżoną amplitudą, zmianą morfologii załamka,

a niekiedy także wydłużeniem latencji [165]. Natomiast w obręku tarczy nerwu wzrokowego charakterystyczne jest znaczne wydłużenie latencji P100. Badania Sorensena i wsp. wykazały nawet korelację pomiędzy ciśnieniem śródczaszkowym a długością latencji P100 [166]. W ostrej fazie pozagławkowego zapalenia nerwu wzrokowego dominuje spadek amplitudy załamka P100, ale u niektórych pacjentów stwierdza się także wydłużenie latencji załamka P100. Zazwyczaj jednak wydłużenie latencji jest zjawiskiem późnym, występującym po kilku tygodniach od zachorowania i utrzymującym się długo po ustąpieniu objawów [25]. Wcześniej natomiast występuje spadek amplitudy załamka P100, jednak także szybko normalizuje się. Dowiedziono, że stopień nasilenia zaburzeń ostrości widzenia koreluje z wielkością spadku amplitudy załamków [75]. Badanie WPW ma wysoką czułość w wykrywaniu niemych klinicznie ognisk demielinizacji, stanowi więc cenne narzędzie w diagnostyce stwardnienia rozsianego.

Dane dotyczące przydatności WPW w diagnostyce podklinicznych procesów demielinizacyjnych będących skutkiem ośrodkowej lokalizacji ALL i jej leczenia są jednak rozbieżne [103]. Rozmiar późnych następstw stosowania w leczeniu ALL radioterapii i dokanałowej chemioterapii jest różny i waha się od ciężkiej leukodystrofii do podklinicznych dysfunkcji OUN. W materiale Russo i wsp. wykazano obecność zmian latencji załamków WPW u prawie wszystkich leczonych radioterapią, utrzymujące się przez dłuższy czas u jednej trzeciej z nich. Natomiast dokanałowe podawanie MTX nie wywoływało zaburzeń w badanych parametrach WPW [153, 154]. WPW znalazły również zastosowanie w diagnostyce uzupełniającej takich schorzeń OUN, jak migrena i padaczka [42]. W migrenie w wielu projektach badawczych wykazano wydłużenie latencji i spadek amplitudy załamków WPW [2, 16, 19, 38, 180, 186, 205].

1.4.3. Somatosensoryczne potencjały wywołane (SSPW, SEP)

SSPW powstają pod wpływem drażnienia bodźcem elektrycznym nerwu mieszanego i są rejestrowane wzdłuż drogi czuciowej w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym. Do stymulacji najczęściej wybierane są nerwy pośrodkowy w kończynie górnej i nerw piszczelowy w kończynie dolnej. Żadne ze stwierdzanych zaburzeń parametrów SSPW nie jest specyficzne dla określonej jednostki chorobowej, może jednak sugerować umiejscowienie uszkodzenia w przebiegu drogi czuciowej. Nieprawidłowe wyniki tych potencjałów rejestruje się u osób z zaburzeniami czucia ułożenia, drżeniem, astereognozą i zaburzeniami dyskryminacji czucia, natomiast przy izolowanym zaburzeniu czucia bólu i temperatury SSPW mogą być prawidłowe [173]. Podczas stymulacji włókien czuciowych nerwu pośrodkowego w prawidłowym zapisie SSPW rejestruje się załamki N9, N13, P14, N18, N20 oraz P25. Zaburzenia parametrów załamka N9 (amplituda i latencja) są stwierdzane w uszkodzeniu splotu barkowego i korzeni tylnych. Z kolei zaburzenia załamka N13 wskazują na lokalizację procesu chorobowego w odcinku szyjnym rdzenia kręgowego i/lub dolnej części rdzenia przedłużonego. Różnicę wartości latencji N13/N9 stanowi obwodowy czas przewodzenia (PCT), a różnicę wartości latencji między załamkiem N20 a N13 określa się jako ośrodkowy czas przewodzenia (CCT). SSPW znalazły szerokie zastosowanie w diagnostyce zespołów cieśni, a także w diagnostyce polineuropatii. Według Browna i Feasby`ego zmiany w SSPW w zespole Guillaina-Barrégo pojawiają się nawet wcześniej niż w badaniu EMG [21]. W uszkodzeniu splotu barkowego SSPW mają

znaczenie rokownicze, a wykazanie równoczesnego uszkodzenia korzeni źle rokuje co do poprawy funkcji nerwów obwodowych. Pomimo kontrowersyjnej opinii o przydatności SSPW w diagnostyce zespołu górnego klatki piersiowej, w badaniach własnych wykazano jego przydatność w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu choroby [88]. SSPW znalazły też zastosowanie w diagnostyce uszkodzeń OUN. U chorych ze stwardnieniem rozsianym obserwuje się wydłużenie ośrodkowego czasu przewodzenia i często brak załamka N13. Według Altenmüllera i Dichgansa patologiczny wynik badania SSPW stwierdza się u 73% pacjentów z pewnym SM, u 48% z prawdopodobnym i u 42% z możliwym rozpoznaniem SM [5]. Jednak najważniejszą zaletą badania SSPW w diagnostyce SM jest możliwość wykrycia niemych klinicznie ognisk uszkodzenia OUN.

SSPW znalazły także zastosowanie w diagnostyce innych schorzeń OUN. W chorobach mostu zarejestrowane załamki korowe mogą mieć obniżoną amplitudę. Patologiczne załamki SSPW zostały udokumentowane w uszkodzeniach wzgórza [108], a podobny obraz elektrofizjologiczny spotyka się w uszkodzeniu kory czuciowej. Według Barellego i wsp. stwierdzenie prawidłowych załamek korowych w badaniu SSPW u pacjentów z ciężkim urazem czaszkowo-mózgowym wiąże się zazwyczaj z dobrym rokowaniem [13]. Badanie SSPW znalazło zastosowanie w elektrofizjologicznym potwierdzeniu śmierci mózgu wraz z badaniami EEG i SPWPM. Obecność załamek korowych wyklucza bowiem śmierć mózgu, jednak obustronny ich brak jej nie potwierdza. W diagnostyce chorób rdzenia kręgowego i nerwów obwodowych SSPW umożliwiają określenie zakresu uszkodzenia drogi czuciowej. Znalazły w związku z tym ważne miejsce w diagnostyce jamistości rdzenia, poprzecznym zapaleniu rdzenia, urazach czy też nowotworowych guzach wewnątrz- i zewnątrzrdzeniowych, służąc także monitorowaniu leczenia operacyjnego [77, 124, 196]. Również u większości pacjentów z mielopatią stwierdza się zmiany w SSPW. Miyoshi i Kimura wykazali obniżenie lub brak załamka N13 u prawie wszystkich pacjentów z mielopatią szyjną [115]. Okazało się też, że podobnie jak SPWPM również SSPW wykazują daleko idącą odporność na czynniki toksyczne. Dużą stabilność SSPW udowodniono w zatruciach barbituranami, trójcyklicznymi środkami przeciwdepresyjnymi, alkoholem, opioidami, a także fenytoiną. W badaniach własnych wykazano istotny wpływ wielolekowej chemioterapii i radioterapii ALL na wydłużenie czasu CCT [86, 89].

1.4.4. Endogenne potencjały wywołane (P300)

Potencjały endogenne (nazywane są także potencjałami kognitywnymi lub też potencjałami wywołanymi zdarzeniem poznawczym) są wynikiem zmian napięcia elektrycznego związanego z procesami przetwarzania informacji. Nie zależą one bezpośrednio od rodzaju bodźca, ale od procesów myślenia i są klasyfikowane jako potencjały o długiej latencji, w przeciwieństwie do potencjałów egzogennych będących bezpośrednią reakcją na prezentowane bodźce (o krótkiej latencji). Potencjałem P300 określa się dodatni załamek o największej amplitudzie zarejestrowanej w odprowadzeniach z linii środkowej okolicy centralno-ciemieniowej w odpowiedzi na przetworzenie bodźca słuchowego lub wzrokowego. Najczęściej stosuje się stymulację dwoma odróżniającymi się bodźcami akustycznymi (*oddball paradigm*), a załamek P300 powstaje po 300–800 ms od zadziałania bodźca stymulującego. Powszechnie przyjmuje się, że jego latencja jest miarą czasu

potrzebnego do przebiegu procesów kognitywnych poprzedzających poznawczą ocenę sytuacji zadaniowej, natomiast wielkość amplitudy tego załamka jest miarą zaangażowania struktur poznawczych. Załamek ten pojawia się wtedy, gdy rozpoznanie bodźca jest związane z wysokim poziomem subiektywnej niepewności i jest miarą stopnia uwagi poświęconej na określone zadanie poznawcze [140, 205]. Załamek P300 powstaje w momencie zakończenia określonego procesu poznawczego i ma najwyższą amplitudę w odprowadzeniach z okolic ciemieniowych [74]. Przyjmuje się, że jest on generowany w obszarze hipokampa oraz w płatach skroniowych i ciemieniowych kory mózgowej [60]. P300 znalazł najpierw zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu zespołów otępiennych [48, 134, 151]. Kolejno w diagnostyce chorób demielinizacyjnych, metabolicznych, guzów OUN, fakomatoz, neuroinfekcji i zmian pourazowych [70, 204]. Szczególnie interesujące jest zastosowanie potencjałów endogennych u chorych z padaczką, migreną i innymi bólami głowy, a także z deficytami uwagi z nadruchliwością i specyficznymi trudnościami w nauce [6, 82, 112]. Nie dziwi również istotne zaburzenie P300 u pacjentów z zespołem Downa i autyzmem [27, 105].

W wielu projektach badawczych wykazano istotne wydłużenie latencji i zmniejszenie amplitudy P300 u pacjentów z migreną [43, 50]. Prawdopodobnie wiąże się to z faktem, że u pacjentów z różnymi rodzajami bólów głowy występuje zaburzona funkcja pnia mózgu, upośledzenie korowego analizatora wzroku i nierzadko upośledzenie funkcji poznawczych [68]. W badaniach własnych dotyczących zachowania się parametrów P300 w okresie międzybólowym u dzieci z różnymi typami pierwotnych bólów głowy nie stwierdzono istotnych różnic wartości latencji i amplitudy P300 u dzieci z migreną i napięciowymi bólami głowy a grupą kontrolną [169].

Również dane dotyczące parametrów P300 u pacjentów z padaczką pozostają rozbieżne. I tak w badaniach Caravagliosa i wsp. latencja P300 była bardziej wydłużona u pacjentów z padaczką objawową (ze zmianami strukturalnymi OUN) niż u pacjentów z padaczką idiopatyczną. Autorzy ci wykazali także istotną zależność wydłużenia latencji P300 od czasu trwania padaczki, częstości drgawek i rodzaju stosowanej terapii [24]. Również i w innych badaniach pacjenci leczeni z powodu padaczki mieli istotnie dłuższą latencję P300 niż pacjenci z drgawkami niepadaczkowymi [44, 182]. U pacjentów z padaczką uogólnioną oprócz wydłużenia latencji Soysal i wsp. wykazali dodatkowo nieistotnie obniżoną amplitudę P300 w stosunku do grupy kontrolnej [167]. Ciekawym projektem badawczym z punktu widzenia neurorozwojowego była praca Visioli-Melo i wsp., którzy badali latencję P300 u dzieci z padaczką i w grupie kontrolnej. Obie grupy zostały podzielone na dwie podgrupy dzieci z dobrymi wynikami w nauce i dzieci z trudnościami szkolnymi. O ile u dzieci bez padaczki stwierdzono istotną różnicę latencji P300, o tyle w grupie dzieci z padaczką takiej istotnej różnicy nie było (latencja P300 u dzieci bez trudności – 336 ms, z trudnościami – 382 ms), chociaż mogło to wynikać z małej liczebności grupy. Padaczka i jej leczenie wydają się mniej wpływać na wartości latencji P300 niż sprawność intelektualna badanych dzieci [195]. Według Zgorzalewicz, ze względu na istotne wydłużenie latencji i obniżenie amplitudy P300 badanie endogennych PW może być przydatną metodą neurofizjologiczną w obiektywnej ocenie procesów poznawczych u dzieci z padaczką [206, 207]. Na zaburzenie procesów kognitywnych narażone są również dzieci z chorobami metabolicznymi, w tym z cukrzycą typu I [161].

Wśród leków mających wpływ na wartości latencji i amplitudy egzo- i endogennych potencjałów wywołanych najczęściej wymieniane są leki antycholinergiczne, lewodopa i benzodwazepiny. I tutaj powraca problem wpływu chemioterapeutyków i radioterapii na parametry analizowane przy użyciu potencjałów wywołanych [181]. Dane z piśmiennictwa dotyczące wpływu wieku i płci na parametry P300 są rozbieżne [76, 107, 119, 137, 141]. Na wynik badania istotny wpływ mogą mieć ponadto także zmęczenie i związane z nim obniżenie poziomu koncentracji uwagi, stosowana farmakoterapia czy też używki, jak również temperatura ciała [113], a przede wszystkim stan skupienia uwagi pacjenta. Każde odwrócenie uwagi zmniejsza bowiem amplitudę odpowiedzi i dlatego w trakcie badania stosuje się różne procedury wymuszające jej koncentrację (zliczanie bodźca odróżniającego przez naciskanie licznika, podnoszenie ręki itp.). Ważny jest także wpływ temperatury ciała na czas latencji odpowiedzi P300, gdyż jej zmiany mogą wynosić nawet kilkadziesiąt sekund na 1 stopień Celsjusza. Dzięki zastosowaniu PW endogennych możliwa jest wczesna diagnostyka podklinicznie przebiegających procesów chorobowych, ich lokalizacja, czy wreszcie monitorowanie postępu tych chorób lub procesu zdrowienia.

1.5. Nowe kierunki terapii neuropatii polekowych

Neuropatia obwodowa jest częstym powikłaniem chemioterapii, mogącym ograniczać jej skuteczne zastosowanie. Wprowadzenie nowoczesnych protokołów terapeutycznych wydatnie poprawiło przeżywalność pacjentów z ALL. Dzięki szerokiemu wprowadzeniu skutecznego leczenia neuroprotektynowego rezydualne objawy przebytego procesu chorobowego w nerwach obwodowych są z upływem lat istotnie zmniejszane. Jednak dotychczasowe doświadczenia w tym zakresie są rozbieżne, wyzdrowienie z indukowanej chemioterapią polineuropatii bywa bowiem niecałkowite [143]. W leczeniu objawów neuropatii czaszkowej indukowanej VCR wykazano skuteczność leczenia pirydoksyną i pirydostygminą [1, 15, 131]. Innym czynnikiem mogącym przeciwdziałać powstaniu polineuropatii jest IL-6, gdyż jej budowa jest podobna do 4-metylokatecholu (4-MC), dobrze znanego czynnika indukującego sekrecję NGF, który jest czynnikiem neuroprotektynowym. Dowiodły tego badania Callizot i wsp. nad wpływem IL-6 na neuropatię indukowaną VCR, cisplatyną i paklitakselem u myszy i szczurów. W modelach zwierzęcych podawanie IL-6 w niskich dawkach (10 µg/kg) działało protekcyjnie w indukowanej chemioterapią neuropatii, przy braku osłabienia skuteczności antyneoplastycznej [23].

Skuteczność NGF jako czynnika neuroprotektynowego w neuropatii indukowanej VCR i cisplatyną opisali Hayakawa i wsp. [65]. Według Hilkena i wsp. dane kliniczne dowodzące skuteczności NGF, glutationu, etiofosu jako czynników wykazujących działanie neuroprotektynowe pozostają jednak w tym względzie nadal rozbieżne [66]. Również glutamina może być skutecznym czynnikiem neuroprotektynowym. W badaniach Boyle i wsp. jej zastosowanie na 24 godziny przed planowanym podaniem VCR zapobiegało rozwojowi neuropatii u szczurów [18]. Według Peltier i wsp. prewencyjne zastosowanie glutaminy jest skuteczną metodą zapobiegającą neuropatii wywołanej takrolimusem, suraminą i paklitakselem. W leczeniu neuropatii indukowanych takrolimusem i suraminą

zastosowanie znalazły także immunoglobuliny i plazmafereza [138]. Z innych badań na uwagę zasługuje praca Ghirardiego i wsp., którzy na modelach zwierzęcych wykazali, że wczesne włączenie ALC (acetyl-L-karnityny) działało protekcyjnie i zapobiegało lub łagodziło objawy neuropatii wywołanej VCR, cisplatyną i paklitaksellem, jednak bez wpływu na siłę działania chemioterapeutycznego [53]. Również na modelach zwierzęcych Rodriguez-Menendez i wsp. wykazali neuroprotektoryjne działanie walproinianów w neuropatii indukowanej cisplatyną [150]. Badano także inny potencjalny czynnik neuroprotektoryjny, analog (4-9) ACTH, jednak nie wykazano jego skuteczności w przeciwdziałaniu rozwojowi neuropatii po VCR [78]. W badaniach eksperymentalnych na myszach Contreras i wsp. wykazali, że stosowanie IGF-1 zapobiegało rozwojowi neuropatii [36]. Natomiast Apfel i wsp. dowiedli, iż w leczeniu neuropatii wywołanej VCR, jeśli już wystąpi, skuteczne są NGF oraz IGF-1 [7]. Z kolei Wang i wsp. na modelach zwierzęcych wykazali, że eksperymentalny inhibitor kalpajny AK295 i środowisko niskowapniowe działały protekcyjnie w degeneracji aksonalnej [199]. Wiele eksperymentalnych czynników neuroprotektoryjnych pozostaje nadal w fazie badań przedklinicznych, dając jednak nadzieję, że ich zastosowanie w niedalekiej przyszłości przyczyni się do ograniczenia neurotoksyczności stosowanych leków. Zmniejszenie częstości i nasilenia rezydualnych objawów przebytej neuropatii wydatnie poprawi jakość życia pacjentów wyleczonych z ALL [136].

2. CEL PRACY

Celem tej pracy była ocena kliniczna oraz neurofizjologiczna obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów po zakończonym leczeniu ostrej dziecięcej białaczki limfoblastycznej.

Analiza kliniczna miała na celu:

- określenie częstości występowania i rozległości objawów klinicznych polineuropatii u pacjentów po zakończeniu leczenia.

Z kolei wybrane metody neurofizjologiczne zastosowano w celu:

- określenia częstości występowania i nasilenia zmian elektroneurograficznych we włóknach ruchowych i czuciowych wybranych nerwów obwodowych;
- wykazania zmian w badaniu elektromiograficznym, z uwzględnieniem ich rozległości i oceny procesów odnerwienia i reinerwacji w mięśniach;
- ujawnienia obecności i zakresu zmian w parametrach potencjałów egzogennych;
- oceny funkcji poznawczych i możliwości przetwarzania informacji w parametrach potencjałów endogennych.

3. MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Badaniami objęto pacjentów Kliniki Onkologii i Hematologii Dziecięcej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, u których zakończono leczenie ALL. Badana grupa składała się z 215 osób w wieku 4,1–28,4 roku (średnia $13,2 \pm 5,4$), które pozostawały w kontroli Poradni Przyklinicznej tej kliniki. Leczenie rozpoczęło się w okresie od marca 1988 roku do lipca 2000, natomiast zakończenie terapii nastąpiło w okresie od grudnia 1990 do czerwca 2002 roku. Wiek dzieci w czasie rozpoczęcia chemioterapii wynosił od 1 do 18 lat (średnia $5,3 \pm 3,5$), natomiast wiek badań kontrolnych $14,1 \pm 5,3$ roku, a czas, jaki upłynął od zakończenia leczenia do podjęcia badań, wynosił od 0,3 do 20,9 roku. W badanej grupie było 108 chłopców (50,23%) i 107 dziewcząt (49,77%).

Pacjentów podzielono na 3 grupy w zależności od stosowanych protokołów leczniczych, wprowadzanych stopniowo przez Polską Grupę Pediatryczną ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. U 45 chorych (29 chłopców i 16 dziewcząt) były to zmodyfikowane programy New York (NY). Wiek zachorowania wynosił u nich 1,9–18 lat (średnia $7,1 \pm 4,8$), a wiek kontroli 4,9–26,4 roku (średnia $14,4 \pm 5,4$).

Kolejnych 64 dzieci (31 chłopców, 33 dziewczynki) było leczonych starszymi zmodyfikowanymi programami BFM (sBFM), to jest BFM 81, 83, 86 i 87, u których podobnie jak w programie NY oprócz chemioterapii stosowano profilaktyczną i/lub leczniczą radioterapię OUN. Średni wiek zachorowania wynosił w tej grupie $4,4 \pm 2,8$ (1–14,8 roku), a wiek badań kontrolnych $18,3 \pm 4,1$ (11,3–28,4 roku).

U 106 dzieci (48 chłopców i 58 dziewczynek) w leczeniu ALL zastosowano program BFM95 bez radioterapii. Dwoje z tych dzieci otrzymało ponadto drugą linię chemioterapii z powodu wznowy choroby. Średnia wieku zachorowania w tej grupie wynosiła $5,3 \pm 3,1$ roku (średnia 1–16,3 roku), a kontroli $11,5 \pm 4,3$ roku (średnia 5–24,4 roku).

Dawki kumulacyjne VCR w programach New York wynosiły od 26 do 89 mg/m² (średnio 60,8 mg/m²), a w programach BFM 30 mg/m². U dwojga dzieci, u których wystąpiła wznowa choroby, dawka kumulacyjna VCR wynosiła 35 mg/m². Zastosowana dawka radioterapii w grupie leczonych starszymi programami BFM wynosiła 13–36,4 Gy (średnia 18,4 Gy), natomiast w grupie leczonej programami NY 18,2–24 Gy (średnia 18,3 Gy).

Zastosowane modyfikacje programów leczniczych zostały zamieszczone w tabelach 1 i 2.

Lokalizację ośrodkową stwierdzono u 7 dzieci, w tym u pojedynczych leczonych NY i BFM95 oraz 5 leczonych sBFM.

W czasie badań kontrolnych u pacjentów przeprowadzono badanie neurologiczne, ze szczególną oceną sprawności fizycznej i siły mięśniowej w skali Lovetta. Odnotowano obecność lub brak odruchów ścięgnistych oraz zaburzeń czucia powierzchownego z uwzględnieniem parestezji i/lub niedoczulicy.

Tabela 1

Najważniejsze modyfikacje programu BFM

Program/modyfikacje	Oryginalny BFM86	Zmodyfikowany BFM87	Oryginalny BFM95	Zmodyfikowany BFM95
Dawki MTX w konsolidacji	5 g/m ²	1 g/m ²	5 g/m ²	3 g/m ²
Terapia dokanałowa	MTX	MTX+ARA-c+HC	MTX	MTX+ARA-c+HC
Profilaktyczna radioterapia	12 Gy	18 Gy	–	–

U wszystkich 215 osób wykonano także badania neurofizjologiczne ENG i EMG. Wszystkie badania neurofizjologiczne zostały wykonane aparatem Keypoint (MedtronicDantec) w Pracowni Neurofizjologii Katedry Neurologii Dzieci i Młodzieży Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. Badania ENG i EMG zostały wykonane i opisane przez jednego lekarza, natomiast badania potencjałów wywołanych egzo- i endogennych przez jednego technika i opisane przez tego samego lekarza, posiadających stosowne licencje Polskiego Towarzystwa Neurofizjologii Klinicznej.

Grupę kontrolną w badaniach ENG i EMG stanowiło 72 pacjentów (30 płci żeńskiej i 42 płci męskiej) w wieku 2–23 lata (średnia $10,4 \pm 5,7$), którzy byli hospitalizowani w Klinice Neurologii Dziecięcej Katedry Neurologii Dzieci i Młodzieży UJ CM z powodu bólów głowy, pierwszorazowych drgawek, zaburzeń zachowania lub zaburzeń nerwicyowych. U dzieci tych zarówno wywiad, jak i wynik badania fizykalnego nie wskazywały na uszkodzenie obwodowego układu nerwowego i mięśni. Na badania ENG i EMG uzyskano ich zgodę i ich rodziców/opiekunów. Wyniki u tych pacjentów stanowiły także podstawę utworzenia własnych norm pracownianych.

Tabela 2

Najważniejsze modyfikacje programu New York

Program/modyfikacje	Oryginalny program D NY (CCG)	Zmodyfikowany NY (PPLSG)
Leczenie wstępne Antracykliny	Daunomycin 2 x 60 mg/m ²	Adriblastin 2 x 60 mg/m ²
Asparaginaza	6 x 6000 U/m ²	3 x 25 000 U/m ²
Terapia dokanałowa	1 x ARA-c, 2 x MTX	3 x MTX+ARA-c+HC
Radioterapia	tak	nie
Konsolidacja Asparaginaza Prednisolon	12 x 6000 j/m ² stopniowe odstawianie	3 x 25 000 j/m ² 14 x 60 mg/m ²
Terapia dokanałowa	4 x MTX	3x MTX+ARA-c+HC
Leczenie podtrzymujące Asparaginaza	nie	12 x 25 000 U/m ²

Wykonano 167 badań SPWPM, w tym u 35 pacjentów leczonych programem NY, u 47 leczonych sBFM i u 85 leczonych BFM95. WPW zarejestrowano u 166 pacjentów (u 35 leczonych NY, 47 – sBFM i u 84 leczonych BFM95), natomiast SSPW u 165 (odpowiednio u 35, 47 i 83 pacjentów). Endogenne potencjały P300 wykonano u 30 pacjentów leczonych programem NY, u 32 leczonych sBFM i u 74 leczonych BFM95.

Grupę kontrolną dla badań potencjałów egzogennych stanowiło 45 pacjentów Kliniki Neurologii Dziecięcej, Poradni Neurologicznej i Chorób Nerwowo-Mięśniowych oraz Poradni Ortopedycznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie. Byli to pacjenci z trudnościami wychowawczymi, zaburzeniami emocji oraz po jednorazowym epizodzie zasłabnięcia, a także zdrowi, konsultowani neurologicznie w tych poradniach. Wykonano u nich 35 badań SPWPM, 32 badania WPW oraz 30 badań SSPW. Grupę kontrolną dla potencjałów endogennych stanowiło 58 pacjentów w wieku 2–18 lat (średnia $10,4 \pm 5,7$), hospitalizowanych w Klinice Neurologii Dziecięcej UJ CM po jednorazowym epizodzie zasłabnięcia, oraz zdrowych, którzy zgłosili się na konsultację do Poradni Neurologicznej i Poradni Chorób Nerwowo-Mięśniowych Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie i wyrazili zgodę na wykonanie badania [169].

U żadnego pacjenta w grupie badanej i kontrolnej nie stwierdzono w przebiegu oceny klinicznej objawów ogniskowego uszkodzenia OUN, a ich rozwój psychoruchowy był zgodny z wiekiem kalendarzowym. Żaden z pacjentów nie był leczony farmakologicznie przez co najmniej tydzień przed wykonaniem badań neurofizjologicznych. Realizowali oni obowiązek szkolny w zakresie szkoły podstawowej, w gimnazjum lub w szkole ponadgimnazjalnej.

Badania kliniczne i neurofizjologiczne zostały przeprowadzone po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medium (KBET/131/B/207).

3.1. Metodyka badań neurofizjologicznych

3.1.1. Metodyka badań ENG i EMG

U wszystkich pacjentów, po uzyskaniu ich pisemnej zgody lub/i zgody opiekunów, wykonano badanie elektroneurograficzne (ENG) włókien ruchowych i czuciowych przynajmniej dwóch nerwów długich, a także ilościowe badanie elektromiograficzne (EMG) przynajmniej jednego mięśnia dystalnego i elektromiograficzny zapis spoczynkowy z dwóch dodatkowych dowolnych mięśni (jednego dystalnego i jednego proksymalnego).

Badanie elektroneurograficzne przeprowadzono przy użyciu powierzchniowych elektrod stymulujących i odbiorczych, natomiast badanie elektromiograficzne jednorazowymi standardowymi elektrodami koncentrycznymi. Aby uniknąć wpływu niskiej temperatury na parametry przewodzenia, przed badaniem dokonano pomiaru ciepłoty skóry za pomocą termometru powierzchniowego i w razie potrzeby ogrzano badaną kończynę do temperatury przynajmniej 34°C. Do stymulacji wybrano włókna ruchowe nerwów strzałkowego i piszczelowego oraz czuciowe nerwu łydkowego w kończynie dolnej, a w kończynie górnej badano włókna ruchowe i czuciowe nerwu pośrodkowego.

Włókna ruchowe nerwu pośrodkowego były stymulowane w miejscach typowych: nad nadgarstkiem, w dole łokciowym i na ramieniu, a elektroda odbiorcza była umiejscowiona nad mięśniami kłęb. Nerw strzałkowy był stymulowany dystalnie nad stępem, za głową strzałki i w dole podkolanowym. Elektroda odbiorcza została umiejscowiona nad prostownikiem krótkim palców. Natomiast włókna ruchowe nerwu piszczelowego stymulowano za kostką przyśrodkową i w dole podkolanowym, elektrodę odbiorczą umieszczono nad przywodzicielem palucha.

Rejestracji SNAP z nerwu łydkowego dokonano elektrodą powierzchnią umieszczoną za kostką boczną, stymulując nerw w jednej trzeciej dolnej tylnej powierzchni łydki nieco bocznie od linii środkowej. Natomiast potencjał SNAP z nerwu pośrodkowego rejestrowano w miejscu ruchowej stymulacji dystalnej włókien ruchowych tego nerwu. Zakończenia czuciowe były stymulowane na skórze powierzchni dłoniowej paliczka proksymalnego wskaziciela.

W EMG badano mięśnie piszczelowy przedni i obszerny uda boczny w kończynie dolnej, w kończynie górnej zaś mięsień międzykostny I.

Szczegółowej ocenie poddano wybrane parametry badania elektroneurograficznego: latencję końcową (dLat), szybkość przewodzenia (MCV) oraz amplitudę odpowiedzi ruchowej (CMAP), a także obecność i latencję fali F. Oceniono także parametry odpowiedzi czuciowej (SNAP): latencję (Lat), szybkość przewodzenia (SCV) i amplitudę odpowiedzi. W celu uniknięcia błędów przy pomiarze latencji, wynikających z niemożności dotrzymania standardu rozmieszczenia elektrod symulujących i odbiorczych (odległość 8 cm dla dystalnej stymulacji włókien ruchowych i 14 cm dla stymulacji włókien czuciowych) u każdego pacjenta obliczono latencję standaryzowaną (Lat std, dLat std). Standaryzacja polegała na wyliczeniu ilorazu uzyskanej wartości latencji na 1 cm odległości między elektrodą stymulującą a odbiorczą.

W badaniu elektromiograficznym oceniono parametry pojedynczych potencjałów jednostki ruchowej (MUAP): czas trwania, amplitudę, pole i wielofazowość. Otrzymane wyniki badania elektroneurograficznego i elektromiograficznego porównano z własnymi normami pracownianymi (tabele 3 i 4).

Tabela 3

Wartości normatywne przewodnictwa ruchowego i czuciowego

Parametr	Nerw pośrodkowy	Nerw piszczelowy	Nerw strzałkowy	Nerw pośrodkowy	Nerw łydkowy
	Włókna ruchowe			Włókna czuciowe	
Latencja std (ms/cm)	0,49 ± 0,09	0,46 ± 0,1	0,48 ± 0,08	0,23 ± 0,02	0,24 ± 0,02
Amplituda (mV)	9,33 ± 2,94	11,52 ± 4,1	5,07 ± 2,18	26,79 ± 16,74	26 ± 12,01
CV (m/s)	57,6 ± 5,88	52,17 ± 4,7	51,47 ± 4,85	57,82 ± 6,87	55,79 ± 6,44
Fala F (ms)	19,68 ± 3,02	29,76 ± 10,4	29,85 ± 8,7		

Tabela 4

Wartości normatywne parametrów pojedynczej jednostki ruchowej

Parametr/mięsień	Piszczelowy przedni	Obszerny uda boczny	Międzykostny I
Amplituda (μV)	536,4 ± 99,07	579,0 ± 136,77	575 ± 100,18
Czas trwania (ms)	9,08 ± 1,09	9,43 ± 1,88	8,18 ± 1,58
Pole (μV/ms)	728,52 ± 181,93	719,13 ± 210,05	644,0 ± 167,45

3.1.2. Metodyka badań słuchowych potencjałów wywołanych

Wszyscy pacjenci byli badani w pozycji półsiedzącej, wygodnie oparci o fotel z podparciem stabilizującym plecy i głowę. Stymulacji dokonano za pomocą słuchawek, stosując impuls akustyczny. Wyznaczono elektrofizjologiczny próg słyszalności (HL), a następnie stymulowano oddzielnie oba przewody słuchowe repetytywnym (10 Hz) bodźcem akustycznym o poziomie głośności 70 dB powyżej HL. W czasie stymulacji jednego ucha drugie maskowano szumem o poziomie natężenia mniejszym o 40 dB od poziomu natężenia bodźca stosowanego do stymulacji. Stosowany bodziec słuchowy (klik) był tak spolaryzowany, aby inicjować rozprężenie w przewodzie słuchowym.

Rejestracji dokonano przy jednoczesnym zastosowaniu dwóch par powierzchniowych elektrod miseczkowatych. Do rejestracji wszystkich potencjałów wywołanych elektrody powierzchniowe zostały umiejscowione zgodnie z obowiązującym międzynarodowym systemem 10–20. Analizie poddano parametry załamek zarejestrowanych w układzie elektrod Ai/Cz i Ac/Cz (elektrody umieszczone na płatkach usznych, Ai – strona stymulacji, Ac – strona przeciwna, Cz – elektroda odniesienia umieszczona na szczycie głowy). Dolna częstotliwość odcięcia filtru wynosiła 150 Hz, a górna 300 Hz. Uśredniono dwukrotnie 1000–2000 odpowiedzi. Zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Federacji Neurofizjologii Klinicznej (IFCN) [125] do oceny wybrano krzywe, w których czasy la-

tencji poszczególnych załamek nie różniły się od siebie więcej niż 0,1 ms, a amplitudy nie różniły się więcej niż 10%. Poddano ocenie obecność załamek I, III i V, ich latencje, a także interlatencje między załawkami I–V, I–III, III–V. Uzyskane wyniki porównano z normami własnymi, które okazały się podobne do rekomendowanych przez IFCN oraz z normami opublikowanymi przez Chiappę i wsp. (tabele 5–7) [33, 125]. Za wartości nieprawidłowe przyjęto wydłużenie latencji i interlatencji załamek SPWPM powyżej 2 SD.

W celu oceny wpływu leczenia dokonano porównań wartości u leczonych z powodu ALL (NY, sBFM, BFM95) z grupą kontrolną, w poszczególnych grupach leczonych i grupie kontrolnej. Do oceny wpływu radioterapii na uzyskane parametry wyodrębniono grupę NY + sBFM i porównano wyniki w jej obrębie z grupą bez radioterapii (BFM95).

Tabela 5

Własne normy latencji i interlatencji między załawkami SPWPM

Latencja	I	III	V
X ± SD (ms)	1,90 ± 0,55	3,94 ± 0,70	6,14 ± 0,63
Górny limit (ms)	2,4	4,97	7,2
Interlatencja	I – III	III – V	I – V
X ± SD (ms)	2,04 ± 0,33	2,20 ± 0,44	4,24 ± 0,54
Górny limit (ms)	3,17	3,37	5,48

Tabela 6

Normy latencji i interlatencji między załawkami SPWPM (według Chiappę i wsp.) [32]

Latencja	I	III	V
X ± SD (ms)	1,7 ± 0,15	3,9 ± 0,19	5,7 ± 0,25
Górny limit (ms)	2,2	4,5	6,5
Interlatencja	I – III	III – V	I – V
X ± SD (ms)	2,1 ± 0,15	1,9 ± 0,18	4,0 ± 0,23
Górny limit (ms)	2,6	2,4	4,7

Tabela 7

Normy interlatencji między załawkami SPWPM rekomendowane przez IFCN [125]

Interlatencja	I – III	III – V	I – V
Górny limit (ms)	2,5	2,4	4,5

3.1.3. Metodyka badań wzrokowych potencjałów wywołanych

Pacjenci byli badani w wygodnej pozycji siedzącej, w zaciemnionym pomieszczeniu. Przed wykonaniem badania wszyscy mieli ocenioną ostrość wzroku i w przypadkach jej upośledzenia WPW wykonano w okularach korygujących. Badanie WPW przeprowadzono zgodnie z zaleceniami IFCN [26]. Stymulacji dokonano metodą *pattern reversal*, czyli naprzemiennym przesuwaniem się (częstotliwość przesuwu 2 Hz) na ekranie monitora wzoru czarno-białej wysokokontrastowej szachownicy. Stymulacji dokonano wzorem o wielkości 16 minut kątowych. Ta wartość stymulacji wydaje się najbardziej optymalna dla wartości uzyskiwanych parametrów [12, 34]. Monitor znajdował się około jednego metra przed oczami badanego. Średnia luminancji stymulatora w środku pola stymulacji wynosiła około 50 cd/m². Rejestracji dokonano za pomocą dwóch par elektrod. Elektroda odbiorcza była umiejscowiona w środkowej okolicy potylicznej (Oz), natomiast elektroda referencyjna w linii środkowej na czole (Fz) w przebiegu pierwszym, a w drugim na małżowinach usznych (A1 i A2). Elektrode uziemiającą umieszczono w punkcie Cz. Dolna część odcięcia filtru wynosiła 0,3 Hz, a górna 300 Hz. Czas analizy wynosił od 250 do 450 ms. Natężenie oświetlenia w badanym pomieszczeniu wynosiło około 50 luksów. Uśredniono dwukrotnie co najmniej 100 odpowiedzi (ich liczba była uzależniona od czytelności załamek). Z otrzymanej krzywej wyodrębniono załamki dodatnie N70 i N135 oraz ujemny P100. Analizowano ich latencje i amplitudę załamka P100. Ocenie poddano tylko takie pary krzywych, w których latencja załamka P100 nie różniła więcej niż 2,5 ms.

Za wartości nieprawidłowe przyjęto wydłużenie latencji załamek WPW powyżej 2 SD oraz obniżenie amplitudy P100 poniżej 1 SD od wartości średnich uzyskanych podczas badania grupy kontrolnej (tabela 8).

Podobnie jak w metodyce zastosowanej do oceny potencjałów SPWPM, przeanalizowano wpływ leczenia z powodu ALL (NY, sBFM, BFM95) na uzyskane parametry WPW i porównano je z grupą kontrolną. Podobnych porównań dokonano w poszczególnych grupach leczonych i w grupie kontrolnej. Do oceny wpływu radioterapii na uzyskane parametry wyodrębniono grupę NY + sBFM i porównano ją z grupą bez radioterapii (BFM95).

Tabela 8

Własne wartości normatywne WPW

N70		P100		N135	
Latencja (ms)	Amplituda (μV)	Latencja (ms)	Amplituda (μV)	Latencja (ms)	Amplituda (μV)
70,67 ± 5,99	2,31 ± 1,63	101,57 ± 3,33	12,29 ± 5,32	138,22 ± 7,89	2,8 ± 3,7

Ze względu na dużą zmienność wartości amplitud załamek N70 i N135 w grupie kontrolnej zrezygnowano z oceny statystycznej tego parametru w grupie badanych.

3.1.4. Metodyka badań somatosensorycznych potencjałów wywołanych

U 165 pacjentów wykonano badanie SSPW z nerwu pośrodkowego metodyką zgodną z zaleceniami IFCN [126]. Pacjenci ci byli badani w pozycji półsiedzącej. Dokonano u nich stymulacji powtarzanym prostokątnym bodźcem elektrycznym o czasie trwania 200 μ s, częstotliwości 5 Hz i natężeniu przekraczającym trzykrotność progowego bodźca wywołującego odpowiedź czuciową. Powierzchniowa elektroda stymulująca była umieszczona nad nadgarstkiem. Rejestracji dokonano za pomocą 4 par elektrod miseczkowatych. Przed rozpoczęciem badania dokonano pomiaru oporności elektrod (nie przekraczała ona 500 omów). Dolna częstotliwość odcięcia filtru wynosiła 20–30 Hz, a górna 3000 Hz. Czas analizy wynosił przeciętnie 50 ms. W zależności od czytelności załameków uśredniono 500–2000 odpowiedzi.

Tabela 9

Własne wartości normatywne SSPW

Załamek	Latencja (ms)	Amplituda (μ V)
N9	$9,22 \pm 1,6$	$6,15 \pm 0,84$
N13	$11,95 \pm 0,87$	$2,88 \pm 1,42$
P14	$13,17 \pm 1,27$	$2,12 \pm 2,44$
N18	$17,17 \pm 2,21$	$4,7 \pm 1,31$
N20	$17,95 \pm 1,79$	$2,24 \pm 1,84$
P25	$23,39 \pm 1,54$	$4,43 \pm 2,62$
PCT	$2,71 \pm 0,73$	
CCT	$6,00 \pm 0,99$	

Każdorazowo zarejestrowano 2 podobne do siebie zapisy, w których różnice latencji nie różniły się więcej niż 0,25 ms, a amplitudy nie więcej niż o 20%. W pierwszym kanale elektrody były umiejscowione w punkcie Erba (EPi – po stronie stymulacji, a EPc – po stronie przeciwnej) i umożliwiły rejestrację załamka N9. W kanale drugim elektrody zostały umiejscowione w układzie C5sp/EPc (nad wyrostkiem kołczastym C5) i za ich pomocą zarejestrowano załamek N13. W trzecim kanale elektrody były w punktach Cc/EPc (Cc – przeciwny do stymulacji i przesunięty do tyłu o 2 cm w stosunku do C3 według sytemu 10–20) i tutaj zarejestrowano załamki P14 i N18. Natomiast w czwartym kanale elektrody były umieszczone w punktach Cz/Fz i służyły do rejestracji załameków N20 i P25. Ocenie poddano latencje i amplitudy ww. załameków, które porównano z parametrami uzyskanymi u pacjentów z grupy kontrolnej.

Dla zróżnicowania obwodowych i ośrodkowych zaburzeń przewodzenia obliczono obwodowy (PCT) i ośrodkowy (CCT) czas przewodzenia. Uzyskane wartości porównano z własnymi normami pracownianymi (tabela 9). Za wartości nieprawidłowe przyjęto wydłużenie latencji i interlatencji (PCT, CCT) załameków SSPW powyżej 2 SD, a amplitud poniżej 1 SD od wartości średniej. Również tutaj w celu oceny wpływu leczenia

dokonano porównań leczonych z powodu ALL (NY, sBFM, BFM95) z grupą kontrolną, poszczególnych grup leczonych i grupy kontrolnej. Do oceny wpływu radioterapii na uzyskane parametry wyodrębniono grupę NY + sBFM i porównano ją z grupą bez radioterapii (BFM95).

Ze względu na niestalość stwierdzanego załamka P14 i duże rozpiętości jego amplitudy w grupie kontrolnej, nie dokonano stosownych porównań tego parametru w grupach badanych i kontrolnej. W związku z tym, że po 6.–8. roku życia ustaje wpływ czynnika wieku na skracanie czasów latencji SSPW, w ocenie tych parametrów nie dokonano korekty wiekowej [177].

3.1.5. Metodyka badań potencjałów endogennych P300

Badanie potencjału P300 wywołanego bodźcem słuchowym wykonano zgodnie z zaleceniami IFCN [58]. W badaniu zastosowano metodę stymulacji akustycznej dwoma bodźcami odróżniającymi, uśredniając 60 odpowiedzi na bodźce odróżniające się od tła. Odpowiedzi rejestrowano powierzchniovymi elektrodami miseczkowatymi umieszczonymi w okolicy czołowej (Fz), środkowej (Cz) i ciemieniowej (Pz). Elektrody odniesienia były umieszczone na płatkach małżowin usznych. U każdego pacjenta dokonano trzech procedur uśredniania bodźców odróżniających. Stopień skupienia uwagi badanych kontrolowano poprzez nakazanie przyciskania licznika w momencie pojawiania się bodźca. Aby wykluczyć wpływ temperatury ciała na szybkość przewodzenia u każdego pacjenta dokonano pomiaru ciepłoty termometrem powierzchniowym. W celu uniknięcia wpływu czynników emocjonalnych na przebieg badania i uzyskane wyniki wykonano je w cichym zacienionym pomieszczeniu, po uprzednim dokładnym wyjaśnieniu celu i przebiegu badania.

Zgodnie z zaleceniami IFCN za potencjał P300 przyjęto uważać dodatni załamek o najwyższej amplitudzie odpowiedzi zarejestrowanej w odprowadzeniu Pz, która pojawiła się w przedziale 280–500 ms. Szczegółowej ocenie poddano latencję, amplitudę załamka P300 oraz czas reakcji. Otrzymane wyniki porównano z normami własnymi i poddano analizie statystycznej (tabela 10).

Za wartości nieprawidłowe przyjęto wydłużenie latencji załamka P300 powyżej 2 SD oraz obniżenie wartości amplitud poniżej 1 SD od wartości średniej. Podobnie jak w metodyce dotyczącej potencjałów egzogennych, w celu oceny wpływu leczenia dokonano porównań leczonych z powodu ALL (NY, sBFM, BFM95) z grupą kontrolną, w poszczególnych grupach leczonych i w grupie kontrolnej. Do oceny wpływu radioterapii na uzyskane parametry P300 wyodrębniono grupę NY + sBFM i porównano ją z grupą bez radioterapii (BFM95).

T a b e l a 10

Własne wartości normatywne potencjału P300

Latencja (ms)	Amplituda (μ V)	Czas reakcji (ms)
298,14 \pm 38,76	9,64 \pm 7,32	380,11 \pm 79,94

3.2. Metodyka obliczeń statystycznych

Statystyczną weryfikację hipotez zastosowano w pracy do trzech zagadnień:

- porównywania dwóch grup;
- porównywania więcej niż dwóch grup (w pracy dotyczyło to trzech lub czterech grup);
- porównywania wielkości procentowych w dwóch lub większej liczbie grup.

Zasadniczą metodą stosowaną do porównywania wartości przeciętnych w dwóch grupach był test t-Studenta. W swej klasycznej wersji ma on dwa założenia: normalności rozkładu oraz równości wariancji w grupach. Wraz ze wzrostem liczebności prób maleje znaczenie założenia normalności rozkładu. W szerokim badaniu symulacyjnym Rasch, Teuscher i Guiard potwierdzili bardzo wysoką odporność testu, stwierdzając wprost, że może on być stosowany praktycznie w każdym zagadnieniu [145]. Założenie o równości wariancji zostało ominięte poprzez zastosowanie takiej wersji testu, która przewiduje osobne szacowanie wariancji w każdej grupie. Dodatkowo zastosowano jeszcze nieparametryczny test U Manna-Whitneya, który nie ma założenia normalności rozkładu w grupach.

Przy porównywaniu przeciętnego poziomu cech w więcej niż trzech grupach zastosowano klasyczną jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA) oraz jej nieparametryczną wersję, czyli test Kruskala-Wallisa. ANOVA zakłada normalność rozkładu cech, test Kruskala-Wallisa zaś, jak każdy test nieparametryczny, nie ma założenia o typie rozkładu. Normalność rozkładu sprawdzano testem Shapiro-Wilka, a stałość wariancji testem Browna-Forsytha. Wyniki tych testów nie są podawane w pracy. Przy dużej liczbie analizowanych cech zdecydowano się, dla zachowania jednolitości prezentacji, podawać wyniki zarówno parametrycznej ANOVA, jak i nieparametrycznego testu Kruskala-Wallisa. Wyniki porównywania wielu grup były ilustrowane wykresami pudełkowymi (ramkowymi), w których wielkość pudełka wyznaczana jest przez błąd średni średniej arytmetycznej, a „wąsy” pokazują rozmiar 95% przedziału ufności dla wartości przeciętnej. Przy rozkładach mocno asymetrycznych wykres pudełkowy zbudowano na podstawie mediany, wartości ćwiartkowych oraz zakresu zmienności. Dla porównania grup parami wykorzystano test RIR (rozsądnej istotnej różnicy) Tukeya umożliwiający porównywanie grup o różnych liczebnościach.

W celu porównywania wielkości procentowych w grupach stosowano test niezależności Chi-kwadrat. Liczony był oczywiście na liczebnościach. Wartość statystyki testowej była wyznaczana metodą największej wiarygodności. W przypadku, gdy liczebność empiryczna w którejś z krutek tabeli wielodzzielczej była mniejsza niż 6, a rozmiar tabeli nie przekraczał (2×3), wykorzystywano dokładny test Fishera.

Podstawowym poziomem istotności wykorzystywanym w tej pracy był 0,05. Istotność statystyczna potwierdzana jest bowiem, jeżeli wartość p jest mniejsza od tego poziomu istotności. W pracy dokonywano porównań metod leczenia parami i w tej sytuacji należy rozważyć problem testowania wielokrotnego. W literaturze statystycznej zaproponowano wiele poprawek na testowanie wielokrotne, poczynając od prostej i popularnej poprawki Bonferroniego-Dunna [46]. Sugeruje ona podzielenie wyjściowego poziomu istotności przez liczbę porównań. Konieczność stosowania poprawki na testowanie wielokrotne nie jest jednak powszechnie akceptowana [152]. W niniejszej pracy zdecydowana większość

decyzji o odrzuceniu lub nieodrzućeniu testowanej hipotezy jest taka sama z zastosowaniem poprawki na testowanie wielokrotne, jak i bez tej poprawki. Pewnym wyjściem pośrednim było przyjęcie wyższego poziomu istotności dla tzw. błędu dla rodziny testowań. Na przykład dla poziomu $\alpha = 0,10$ tego błędu wartość graniczna dla wartości p dla indywidualnego porównania przy trzech grupach jest równa 0,0333 (dla innej popularnej poprawki Šidaka wynosi 0,0345). W tabelach podających wyniki porównań parami zaznaczono gwiazdką te wartości p , które nie spełniają kryterium istotności przy zastosowaniu poprawki Bonferroniego-Dunna, jakkolwiek w obliczu kontrowersji metodologicznych i braku zgodności co do oceny różnych poprawek podstawowe interpretacje oparto na wskazaniach testów bez poprawek na testowanie wielokrotne. Wszystkie obliczenia w pracy wykonano w programie *STATISTICA PL*, ver.9 [168].

4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka kliniczna

4.1.1. Wiek zachorowania i kontroli

Dzieci leczone sBFM zachorowały na ALL najwcześniej (w wieku $4,4 \pm 2,8$ roku), a poddane zostały badaniu kontrolnemu najpóźniej (w wieku $18,3 \pm 4,1$ roku), w tej grupie średni czas od zachorowania do kontroli był najdłuższy, natomiast różnica między średnim wiekiem zachorowania a średnim wiekiem kontroli była najmniejsza w grupie leczonych BFM95.

W związku z tym, że wiek zachorowania nie miał rozkładu normalnego w analizie statystycznej zastosowano test Kruskala-Wallisa, który jest nieparametryczną wersją analizy wariancji. Wartość p w tym teście wyniosła 0,0107. Również średni wiek, w którym wykonano badanie kontrolne, był istotnie różny ($p = 0,0000$ w teście Kruskala-Wallisa) (rycina 2). Zatem średni wiek zachorowania w grupach różnił się istotnie, a dzieci leczone NY były w chwili zachorowania najstarsze (tabela 11). W teście porównania parami wykazano istotną różnicę wieku zachorowania między grupami NY a sBFM (tabela 12, rycina 1).

Tabela 11

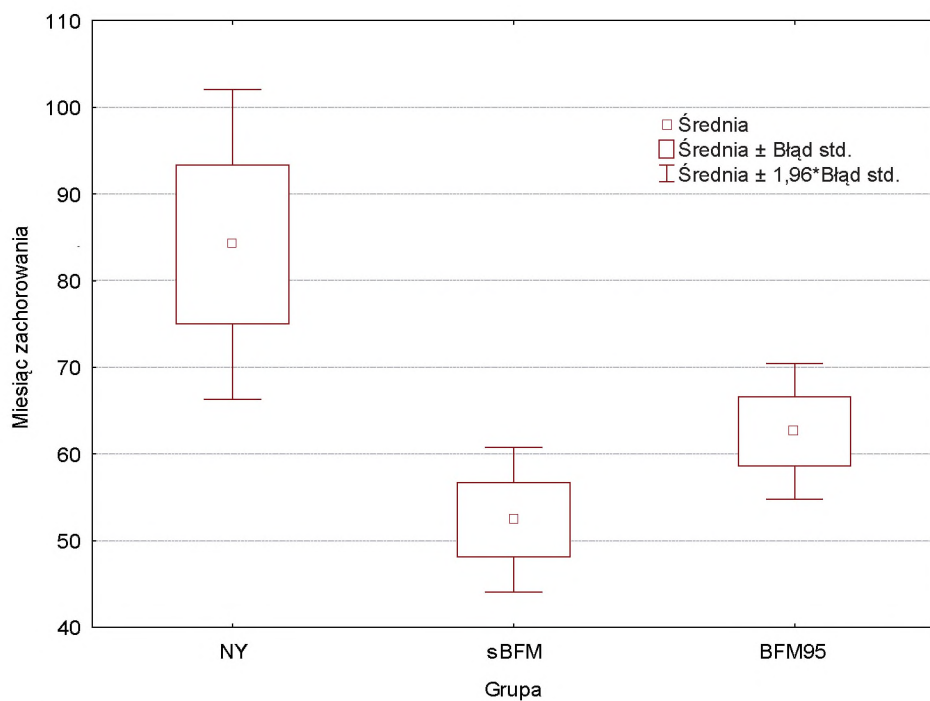
Wiek zachorowania i kontroli w grupach leczonych

Grupa	NY	sBFM	BFM95	p
Wiek zachorowania (lata)	$7,1 \pm 4,8$	$4,4 \pm 2,8$	$5,3 \pm 3,1$	0,0107
Wiek kontroli (lata)	$14,4 \pm 5,4$	$18,3 \pm 4,1$	$11,5 \pm 4,3$	0,0000

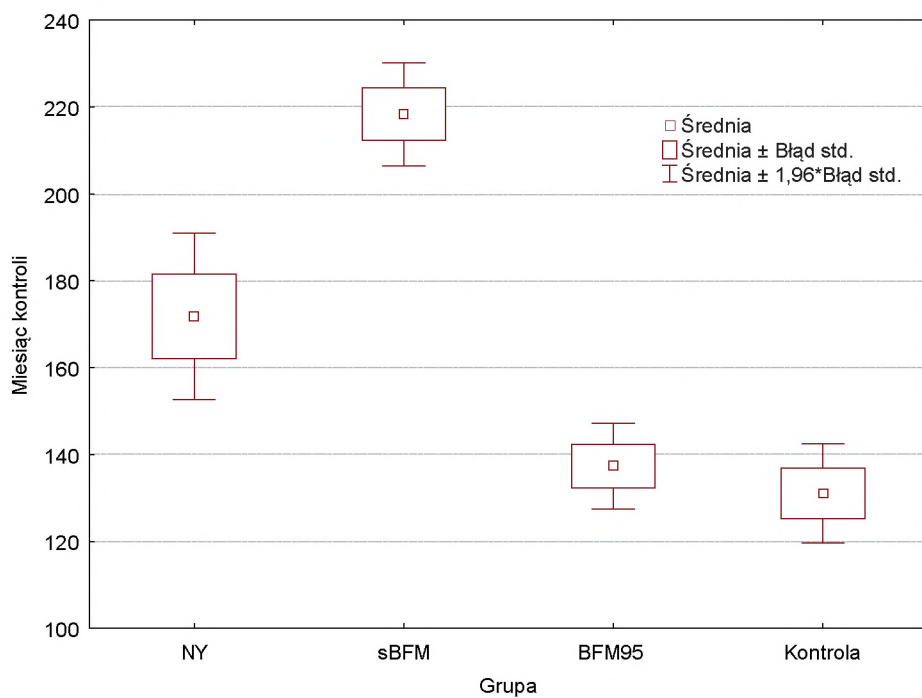
Tabela 12

Test porównania parami średniego wieku zachorowania

Średni wiek zachorowania			
Grupa	NY	sBFM	BFM95
NY		0,0105	0,5294
sBFM	0,0105		0,1293
BFM95	0,5294	0,1293	



Rycina 1. Wiek zachorowania dzieci na ALL



Rycina 2. Wiek kontroli pacjentów z ALL

W grupach z radioterapią i bez średni wiek zachorowania był podobny, natomiast pacjenci z radioterapią byli w chwili kontroli istotnie starsi. Również czas, jaki upłynął od zachorowania do kontroli, był w tej grupie niemal dwukrotnie dłuższy, a różnica ta była istotna statystycznie (tabela 13).

T a b e l a 13

Średni wiek zachorowania i kontroli pacjentów z radioterapią i bez

Zmienna	NY + sBFM	BFM95	Wartość p dla testu t	Wartość p dla testu U
Wiek zachorowania (lata)	5,4	5,3	0,7545	0,4639
Wiek kontroli (lata)	16,7	11,5	0,0000	0,0000
Czas zachorowania/ kontroli (lata)	11,4	6,3	0,0000	0,0000

Test t – test t-Studenta

Test U – test U Manna-Whitneya

4.1.2. Rozkład płci

Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem płci pomiędzy leczonymi z powodu ALL i grupą kontrolną (tabela 14). Mimo że w grupie NY było najmniej dziewczynek (nieco ponad $\frac{1}{3}$), a aż w dwóch grupach była ich ponad połowa, to jednak nie znaleziono podstaw do stwierdzenia, że grupy różniły się istotnie pod względem struktury płciowej (tabela 15). Natomiast w teście porównania parami wykazano istotną różnicę w strukturze płci między grupami NY i BFM95 (tabela 16).

T a b e l a 14

Rozkład płci pacjentów z ALL i grupy kontrolnej

Grupa p = 0,2336	Płeć męska	Płeć żeńska	Razem
ALL	108 50,23%	107 49,77%	215
Kontrola	42 58,33%	30 41,67%	72
Razem	150	137	287

Tabela 15

Rozkład płci pacjentów w poszczególnych grupach

Grupa p = 0,1464	Płeć męska	Płeć żeńska	Razem
NY	29 64,44%	16 35,56%	45
sBFM	31 48,44%	33 51,56%	64
BFM95	48 45,28%	58 54,72%	106
Kontrola	42 58,33%	30 41,67%	72
Razem	150	137	287

Tabela 16

Test porównania parami rozkładu płci w poszczególnych grupach

Rozkład płci				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,0981	0,0405	0,3537
sBFM	0,0981		0,7796	0,3121
BFM95	0,0405	0,7796		0,1362
Kontrola	0,3537	0,3121	0,1362	

W grupie leczonych radioterapią była niewielka przewaga chłopców, a w grupie leczonych BFM95 dziewcząt, jednak nie stwierdzono istotnie różnego statystycznie rozkładu płci w obu grupach (tabela 17).

Tabela 17

Rozkład płci pacjentów leczonych z radioterapią i bez

Płeć	NY + sBFM	BFM95	p
Żeńska	49 44,95%	58 54,72%	0,1957
Męska	60 55,05%	48 45,28%	

4.1.3. Objawy kliniczne

Kliniczne objawy polineuropatii toksycznej w czasie leczenia ALL zanotowano u 102 (47,44%) dzieci, natomiast w czasie badania kontrolnego u 111 (51,62%) pacjentów. W grupie leczonej programami NY w przebiegu terapii ALL objawy kliniczne polineuropatii obserwowano u 26 (57,8%) dzieci, natomiast w czasie badania kontrolnego u 31 (68,9%) pacjentów i występowały u nich najczęściej (tabele 18 i 19). Choć w teście niezależności chi-kwadrat nie wykazano istotnych różnic częstości występowania polineuropatii w poszczególnych grupach w przebiegu leczenia ($p = 0,1446$), to w teście porównania parami wykazano istotnie częstsze występowanie polineuropatii w przebiegu leczenia w grupie NY w stosunku do sBFM. Analiza statystyczna wykazała istotnie rzadsze występowanie polineuropatii w przebiegu leczenia choroby nowotworowej w tej grupie chorych w stosunku do grupy NY (tabela 18). Również w okresie przeprowadzania badania kontrolnego objawy przebytej polineuropatii występowały tu najrzadziej i istotnie różniły się od pozostałych grup, w których zakończono leczenie (tabela 19). W tej grupie także istotnie rzadziej w stosunku do grupy NY i BFM95 występowała hipo-/arefleksja. Natomiast w grupie pacjentów leczonych programem BFM95 w przebiegu leczenia objawy polineuropatii obserwowano u 53 (50%) dzieci, natomiast w czasie badania kontrolnego u 60 (58,0%) pacjentów (tabele 18 i 19). 12 badanych wykazywało niewielkiego stopnia osłabienie siły mięśniowej (4 punkty), a u 59/105 obserwowano osłabienie lub brak odruchów ścięgniastych w kończynach dolnych (tabela 24). Dwóch pacjentów miało wydrążone stopy. Jeden z nich miał zaniki kłębu i kłębika, a kolejny wyszczupłone podudzia. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zaburzeń czucia powierzchownego ani głębokiego.

T a b e l a 18

Częstość występowania polineuropatii w przebiegu leczenia białaczki

Polineuropatia w przebiegu leczenia				
Parametr	NY	sBFM	BFM95	Wartość p
Częstość zmian	26 57,8%	23 35,9%	53 50,0%	0,1446
NY		0,0240	0,3815	
sBFM	0,0240		0,0740	
BFM95	0,3815	0,0740		

Tabela 19

Częstość występowania klinicznych objawów polineuropatii w badaniu kontrolnym

Polineuropatia w badaniu kontrolnym				
Program	NY	sBFM	BFM95	Wartość p
Liczba pacjentów	31/45 68,9%	20/62 32,2%	60/105 58,0%	0,0003
NY		0,0002	0,1981	
sBFM	0,0002		0,0015	
BFM95	0,1981	0,0015		

Najczęściej obserwowanym objawem sugerującym przebycie polineuropatii toksycznej w każdej grupie leczonych było osłabienie lub brak odruchów ścięgniastych, a następnie osłabienie siły mięśniowej. Zaniki mięśniowe w czasie badania kontrolnego stwierdzono u nielicznych pacjentów (11/215, tj. 5,12%). W grupie leczonej programem NY u 10/45 obserwowano niewielkie obniżenie siły mięśniowej (4,4 punktu w skali Lovetta), a u 28/45 osłabienie lub brak odruchów ścięgniastych w kończynach dolnych (tabela 20). Siedmiu pacjentów miało wydrążone stopy, a dwóch wyszczuplone podudzia. U żadnego pacjenta w czasie wykonywania badań kontrolnych nie stwierdzono zaburzeń czucia. W tej grupie badanych częściej niż w innych grupach stwierdzano w badaniu kontrolnym hiporeflexję, zaniki mięśniowe i osłabienie siły mięśniowej. 14 osób leczonych NY nie wykazywało żadnych następstw klinicznych przebytej polineuropatii. Częstość występowania osłabienia/braku odruchów ścięgniastych oraz częstość osłabienia siły mięśniowej były istotnie większe niż w grupie sBFM, natomiast obecność zaników mięśniowych była w tej grupie istotnie częstsza w porównaniu z sBFM i BFM95 (tabele 20, 22–24).

Tabela 20

Test porównania parami częstości osłabienia siły mięśniowej w badaniu kontrolnym

Program	NY	sBFM	BFM95	Wartość p
Liczba pacjentów	10/45 22,22%	4/64 6,45%	12/106 11,54%	0,0129
NY		0,0169	0,0915	
sBFM	0,0169		0,2827	
BFM95	0,0915	0,2827		

Przeciętna siła mięśniowa w teście Lovetta pomiędzy grupami wykazywała istotne różnicowanie (tabela 21).

Tabela 21

Analiza wariancji nasilenia zmian siły mięśniowej

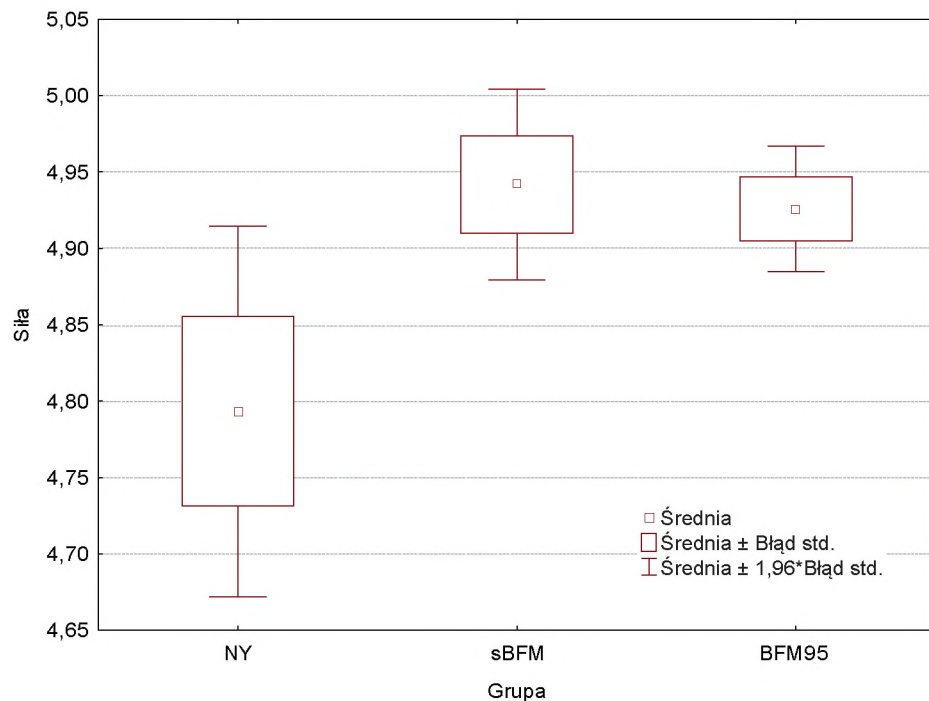
Zmienna	p z ANOVA	Test Kruskala-Wallisa
Siła	0,0129	0,0405

W teście porównania parami nie potwierdzono istotnej różnicy średniej siły mięśniowej w poszczególnych grupach badanych (tabela 22, rycina 3).

Tabela 22

Test porównania parami średniej siły mięśniowej w badaniu kontrolnym

Program	NY	sBFM	BFM95
Uśredniona siła	4,79	4,94	4,93
NY		0,0307	0,0620
sBFM	0,0307		0,9454
BFM95	0,0620	0,9454	



Rycina 3. Średnia siła mięśniowa

Tabela 23

Test porównania parami częstości występowania zaników mięśniowych

Zaniki mięśniowe				
Program	NY	sBFM	BFM95	Wartość p
Liczba pacjentów	7/45 15,6%	2/62 3,2%	2/105 1,9%	0,0335
NY		0,0233	0,0013	
sBFM	0,0233		0,5896	
BFM95	0,0013	0,5896		

Z kolei w grupie pacjentów leczonych sBFM w przebiegu leczenia polineuropatię stwierdzono u 23 (35,9%) dzieci, a w badaniu kontrolnym u 20 (32,2%) pacjentów. U czworga było to obniżenie siły mięśniowej (3+, 4 punkty), a u 19 osłabienie lub brak odruchów ścięgniastych w kończynach dolnych. Dwóch pacjentów miało wydrążone stopy. U żadnego pacjenta nie wykazano zaburzeń czucia. 42/62 osoby nie wykazywały żadnych następstw klinicznych przebytej polineuropatii.

Tabela 24

Analiza statystyczna częstości występowania hipo-/arefleksji w badaniu kontrolnym

Osłabienie/brak odruchów ścięgniastych				
Program	NY	sBFM	BFM95	Wartość p
Liczba pacjentów	28/45 62,22%	19/62 30,65%	59/105 56,19%	0,0011
NY		0,0012	0,4928	
sBFM	0,0012		0,0014	
BFM95	0,4928	0,0014		

Analiza statystyczna nie wykazała statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania polineuropatii w tej grupie chorych w przebiegu leczenia choroby nowotworowej. Natomiast taką różnicę istotną statystycznie stwierdzono, porównując objawy nasuwające przebycie polineuropatii w badaniu kontrolnym w tej grupie i u leczonych sBFM (tabela 19).

T a b e l a 25

Częstość występowania objawów polineuropatii u leczonych z radioterapią i bez w czasie leczenia i w badaniu kontrolnym

Parametr	NY + sBFM	BFM95	Wartość p
Obecność polineuropatii w czasie leczenia	49 55,06%	53 56,99%	0,7928
Polineuropatia w badaniu kontrolnym	51 47,66%	60 57,69%	0,1443
Siła obniżona	14 13,08%	12 11,54%	0,7326
Hipo-/arefleksja	40 43,81%	59 56,19%	0,0738
Zaniki	7 6,54%	2 1,9%	0,0850

Nie stwierdzono częstszego występowania polineuropatii u leczonych radioterapią w czasie leczenia ALL ani też w czasie badania kontrolnego. Różnica częstości występowania zaburzeń siły, osłabienia lub braku odruchów ścięgniastych, a także zaników mięśniowych była w tych dwóch grupach (z radioterapią i bez) nieistotna statystycznie (tabela 25). Średnia siła mięśniowa u pacjentów leczonych radioterapią była nieco niższa niż w grupie BFM95, ale różnica nie była istotna statystycznie (tabela 26).

T a b e l a 26

Średnia siła mięśniowa w grupach z radioterapią i bez

Zmienna	Średnia NY + sBFM	Średnia BFM95	Wartość p dla testu t	Wartość p dla testu U
Siła	4,879	4,926	0,23124	0,7573

4.2. Wyniki badań neurograficznych

4.2.1. Wyniki ENG i EMG w grupach badanych

W grupie pacjentów leczonych programami NY w czasie badania kontrolnego tylko u jednego badanego nie zarejestrowano żadnych zmian w badaniach neurofizjologicznych (ENG i EMG). W badaniu neurograficznym u 7/45 (15,56%) pacjentów leczonych tym programem nie zanotowano zmian. Natomiast u 2/45 (4,44%) pacjentów stwierdzono elektrofizjologiczne następstwa przebytej polineuropatii czuciowej, u 8/45 (17,78%) ruchowej, a u kolejnych 28/45 (62,22%) polineuropatii czuciowo-ruchowej (tabela 27).

Zmiany stwierdzone w badaniu ENG u 20/45 (44,44%) miały charakter uszkodzenia demielinizacyjnego, u kolejnych 16 (35,56%) demielinizacyjno-aksonalnego, a u innych 2 (4,44%) aksonalnego (tabela 28).

Tabela 27

Elektrofizjologiczna charakterystyka neuropatii

Program/Rodzaj zmian	W normie	Neuropatia czuciowa	Neuropatia czuciowo-ruchowa	Neuropatia ruchowa
NY	7 15,56%	2 4,44%	28 62,22%	8 17,78%
sBFM	8 12,5%	10 15,62%	26 40,63%	20 31,25%
BFM95	14 13,21%	9 8,49%	55 51,89%	28 26,41%
p	0,2192			

Tabela 28

Charakterystyka zmian neurograficznych u leczonych

Program	W normie	Zmiany aksonalne	Zmiany demielinizacyjne	Zmiany aksonalno-demielinizacyjne
NY	7 15,56%	2 4,44%	20 44,44%	16 35,56%
sBFM	8 12,5%	3 4,68%	38 59,38%	15 23,44%
BFM95	14 13,21%	9 8,49%	44 41,51%	39 36,79%
p	0,3603			

Zmiany w badaniu neurograficznym stwierdzano najczęściej u pacjentów leczonych sBFM, a najrzadziej u pacjentów leczonych programem NY, przy czym różnica ta nie była istotna. We wszystkich grupach dominowała neuropatia czuciowo-ruchowa o charakterze demielinizacyjnym. Tak więc typ zastosowanego leczenia nie wpłynął istotnie na rodzaj uszkodzenia nerwów obwodowych (tabela 29).

Tabela 29

Test porównania parami częstości zmian demielinizacyjnych

Częstość zmian demielinizacyjnych			
Grupa	NY	sBFM	BFM95
NY		0,2653	0,6335
sBFM	0,2653		0,0574
BFM95	0,6335	0,0574	

U pacjentów z cechami przebytego demielinizacyjnego lub demielinizacyjno-aksonalnego uszkodzenia nerwów obwodowych stwierdzano najczęściej wydłużenie standaryzowanej latencji we włóknach ruchowych (67,39%) i czuciowych (42,22%) nerwu pośrodkowego oraz we włóknach ruchowych nerwu strzałkowego (37,78%). Przy czym u 8/45 (17,78%) badanych wydłużenie latencji było izolowane. Z kolei wydłużenie latencji fali F najczęściej stwierdzono w nerwie strzałkowym. W badaniu EMG zmiany zanotowano u 42/45 (93,33%) badanych. Szczegółowa analiza uzyskanych wyników została zamieszczona w podrozdziałach opisujących poszczególne mięśnie.

W grupie pacjentów leczonych sBFM w badaniu kontrolnym u 6 z nich nie stwierdzono żadnych zmian w ENG i EMG. W tej grupie badanych u 8/64 (12,5%) w ENG nie wykazano elektrofizjologicznych następstw przebytej polineuropatii. 10/64 (15,62%) badanych miało zaburzone przewodnictwo czuciowe, kolejnych 20/64 (31,25%) przewodnictwo ruchowe. U innych 26/64 (40,63%) badanych zanotowano w ENG następstwa przebytej polineuropatii czuciowo-ruchowej (tabela 27). U 38 osób stwierdzono zmiany demielinizacyjne, u 15 demielinizacyjno-aksonalne. U innych 3 zarejestrowano izolowane obniżenie amplitudy odpowiedzi CMAP (tabela 28). W tej grupie badanych najczęściej stwierdzono wydłużenie latencji końcowej odpowiedzi ruchowej we włóknach ruchowych nerwu strzałkowego (37,5%), a także wydłużenie latencji końcowej CMAP w nerwie pośrodkowym (31,25%).

Analiza statystyczna nie wykazała istotnej statystycznie różnicy częstości występowania zmian w badaniu neurograficznym w tej grupie w stosunku do grup leczonych innymi programami (test Chi-kwadrat – NY:sBFM; $p = 0,6484$, sBFM:BFM95; $p = 0,8941$). W badaniu EMG zmiany wykazano u 38/64 (59,4%) pacjentów.

U 11 badanych z grupy pacjentów leczonych programem BFM95 w czasie badania kontrolnego nie stwierdzono zmian w badaniach neurofizjologicznych (ENG i EMG). U 14/106 (13,21%) nie zarejestrowano zmian w ENG. Zaburzenia przewodnictwa czuciowego zarejestrowano u 9/106 (8,49%), a ruchowego u 28/106 (26,41%) badanych. Cechy przebytej polineuropatii czuciowo-ruchowej były obecne w badaniu ENG u 55/106 (51,89%) badanych (tabela 27). U 9 zarejestrowano izolowany spadek amplitudy odpowiedzi ruchowej lub/i czuciowej, u 39 zmiany demielinizacyjne, natomiast u 44 demielinizacyjno-aksonalne (tabela 28). Najczęściej obserwowano wydłużenie latencji odpowiedzi CMAP w nerwie pośrodkowym (49,06%) i strzałkowym (42,45%). U 77/106 (72,64%) pacjentów zarejestrowano zmiany w EMG.

4.2.2. Szczegółowa analiza parametrów przewodnictwa ruchowego

4.2.2.1. Nerw pośrodkowy

Spośród ocenianych parametrów przewodnictwa we włóknach ruchowych nerwu pośrodkowego najczęściej stwierdzano wydłużenie wystandaryzowanej latencji końcowej złożonego potencjału mięśniowego. W badanych grupach było ono istotnie różne, a najczęściej występowało u pacjentów leczonych programem NY. Częstość zaburzeń pozostałych parametrów przewodzenia we włóknach ruchowych tego nerwu nie różniła się istotnie między poszczególnymi grupami, jednak najczęściej zaburzone były one u leczonych NY (tabela 30).

Tabela 30

Częstość występowania zmian parametrów przewodnictwa we włóknach ruchowych nerwu pośrodkowego

Nerw pośrodkowy – włókna ruchowe				
Parametr	NY	sBFM	BFM95	p
Wydłużona dLat	31/46 67,39%	20/64 31,25%	52/106 49,06%	0,0008
Obniżona amplituda CMAP	9 19,57%	7 10,94%	19 17,92%	0,3827
Zwolniona MCV	8 17,39%	3 4,69%	10 9,43%	0,0845
Wydłużona latencja fali F	8 17,39%	4 6,25%	10 9,43%	0,1526

Natomiast parametry przewodzenia najrządziej były zaburzone w grupie sBFM, co można tłumaczyć najdłuższym okresem czasu, jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia do przeprowadzenia badania kontrolnego. Stosując analizę wariancji, oceniono średnie wartości przewodnictwa w nerwie pośrodkowym. Wykazano w niej istotnie wydłużone latencje końcowe, natomiast pozostałe parametry nie różniły się istotnie statystycznie (tabela 31).

Tabela 31

Analiza uśrednionych wartości parametrów przewodnictwa we włóknach ruchowych nerwu pośrodkowego

Nerw pośrodkowy – włókna ruchowe		
Zmienna	Analiza wariancji	Test Kruskala-Wallisa
dLat	0,0209	0,0000
Amplituda CMAP	0,1247	0,1824
MCV	0,2856	0,0586
Fala F	0,4532	0,6941

Tabela 32

Analiza statystyczna parametrów przewodzenia we włóknach ruchowych
nerwu pośrodkowego w grupie ALL i kontrolnej

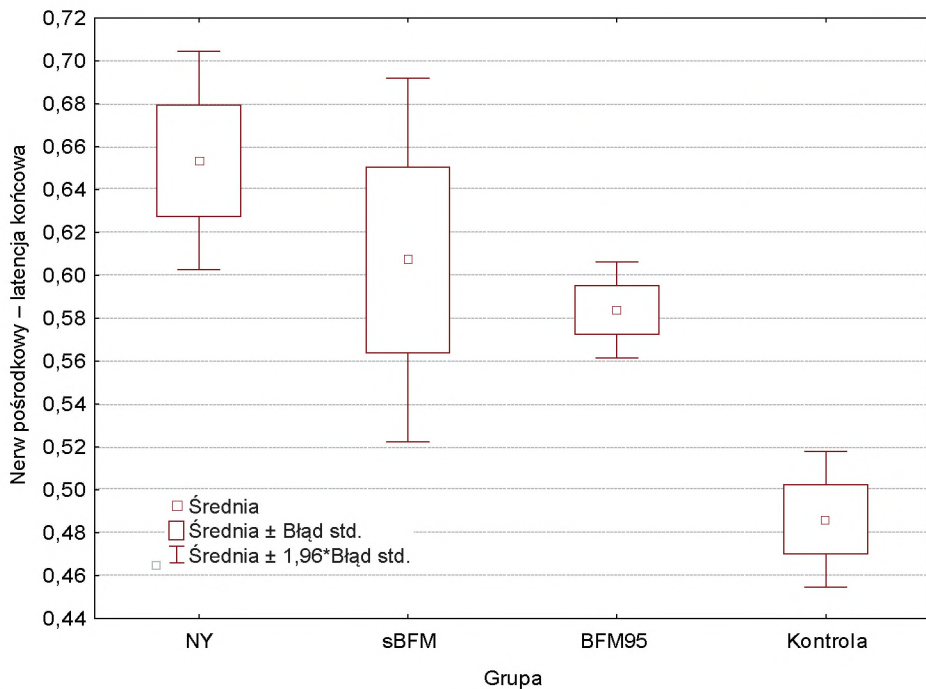
Zmienna	ALL		Kontrola		Wartość p dla porówna- nia średnich
	Średnia	SD	Średnia	SD	
dLat	0,6054	0,2211	0,4862	0,0956	0,0000
Amplituda	9,49	3,18	9,33	2,94	0,7701
MCV	58,99	7,12	57,60	5,98	0,2152
Fala F	19,66	2,66	19,68	3,03	0,9778

Średnia standaryzowana latencja końcowa złożonego potencjału mięśniowego uzyskana podczas stymulacji nerwu pośrodkowego była istotnie wydłużona u dzieci leczonych z powodu ALL w stosunku do grupy kontrolnej (tabela 32) i była najbardziej wydłużona w grupie leczonych programem NY (istotnie w stosunku do grupy kontrolnej), a najmniej u leczonych BFM95 (tabela 33, rycina 4).

Tabela 33

Analiza statystyczna uśrednionych parametrów przewodnictwa ruchowego
w nerwie pośrodkowym w grupach badanych

Grupa	dLat (ms/cm)	Amplituda (mV)	MCV (m/s)	Fala F (ms)	Liczba badanych
NY	0,6536	9,54	57,76	19,77	45
sBFM	0,6071	10,04	59,96	19,95	64
BFM95	0,5839	9,08	58,91	19,43	106
Kontrola	0,4887	9,33	57,6	19,68	35
p z ANOVA	0,0043	0,2276	0,2822	0,6729	250



Rycina 4. Latencja końcowa CMAP w nerwie pośrodkowym

Pozostałe parametry przewodzenia w tym nerwie nie różniły się istotnie w teście porównania parami między pacjentami leczonymi z powodu ALL i grupą kontrolną, jak również pomiędzy poszczególnymi grupami leczonych i grupą kontrolną (tabele 32, 36–39).

Tabela 34

Częstość zmian parametrów przewodzenia ruchowego w nerwie pośrodkowym w grupach z radioterapią i bez

Nerw pośrodkowy – włókna ruchowe			
Parametr	NY + sBFM	BFM95	p
Wydłużona dLat	51 46,79%	52 49,06%	0,7393
Obniżona amplituda CMAP	16 14,68%	19 17,92%	0,5191
Zwolniona MCV	11 10,19%	10 9,43%	0,8534
Wydłużona latencja fali F	12 11,54%	10 9,80%	0,6867

Tabela 35

Analiza statystyczna uśrednionych parametrów przewodnictwa ruchowego
w nerwie pośrodkowym w grupach z radioterapią i bez

Nerw pośrodkowy – włókna ruchowe				
Zmienna	Średnia NY + sBFM	Średnia BFM95	Wartość p dla testu t	Wartość p dla testu U
dLat	0,626	0,584	0,156769	0,9388
Amplituda	9,875	9,084	0,067474	0,0639
MCV	59,066	58,911	0,874007	0,3177
Fala F	19,881	19,431	0,225942	0,2677

W grupie z radioterapią nie znaleziono istotnych statystycznie różnic częstości występowania zmian parametrów przewodnictwa ruchowego w tym nerwie (tabela 34). Uśredniona standaryzowana latencja końcowa CMAP oraz latencja fali F były nieco dłuższe niż u leczonych BFM95. Nie wykazano natomiast niekorzystnego wpływu radioterapii na pozostałe parametry przewodnictwa ruchowego (amplituda i MCV) w tym nerwie. Różnice wszystkich analizowanych parametrów przewodnictwa ruchowego w nerwie pośrodkowym w grupach z radioterapią i bez w schemacie leczniczym były nieistotne statystycznie (tabela 35).

Tabela 36

Test porównania parami latencji końcowej CMAP w nerwie pośrodkowym

Nerw pośrodkowy – włókna ruchowe – średnia latencja końcowa				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,7145	0,3843	0,0042
sBFM	0,7145		0,9214	0,0705
BFM95	0,3843	0,9214		0,2004
Kontrola	0,0042	0,0705	0,2004	

Tabela 37

Test porównania parami amplitudy CMAP w nerwie pośrodkowym

Nerw pośrodkowy – włókna ruchowe – średnia amplituda				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,8288	0,8981	0,9913
sBFM	0,8288		0,2503	0,7231
BFM95	0,8981	0,2503		0,9884
Kontrola	0,9913	0,7231	0,9884	

Tabela 38

Test porównania parami MCV w nerwie pośrodkowym

Nerw pośrodkowy – włókna ruchowe – średnia szybkość przewodzenia				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,4471	0,8656	0,9997
sBFM	0,4471		0,8280	0,4863
BFM95	0,8656	0,8280		0,8597
Kontrola	0,9997	0,4863	0,8597	

Tabela 39

Test porównania parami latencji fali F w nerwie pośrodkowym

Nerw pośrodkowy – włókna ruchowe – średnia latencja fali F				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9896	0,9390	0,9993
sBFM	0,9896		0,7023	0,9834
BFM95	0,9390	0,7023		0,9886
Kontrola	0,9993	0,9834	0,9886	

4.2.2.2. Nerw piszczelowy

Również we włóknach ruchowych nerwu piszczelowego zmiany parametrów przewodzenia najczęściej stwierdzono w grupie NY, jednak nie były one istotnie częstsze niż w innych grupach leczonych. W tym nerwie z kolei najczęściej rejestrowanym zaburzeniem było zmniejszenie amplitudy CMAP (tabela 40).

Wykazano tutaj także istotne statystycznie obniżenie uśrednionych amplitud odpowiedzi CMAP u pacjentów z ALL (łącznie i w poszczególnych grupach) w stosunku do grupy kontrolnej (tabele 41, 42, rycina 5). Różnica szybkości przewodzenia w poszczególnych grupach była istotna statystycznie w teście Kruskala-Wallisa, natomiast nie uzyskano istotności statystycznej w tym zakresie w pozostałych testach (ANOVA i porównania parami) (tabele 42, 47, rycina 6).

W teście porównania parami stwierdzono natomiast istotną statystycznie różnicę średniej amplitudy między grupą NY a grupą kontrolną oraz BFM95 a grupą kontrolną (tabela 46). Pozostałe parametry przewodnictwa we włóknach ruchowych nerwu piszczelowego nie różniły się w tym teście istotnie między sobą (tabele 45, 47, 48).

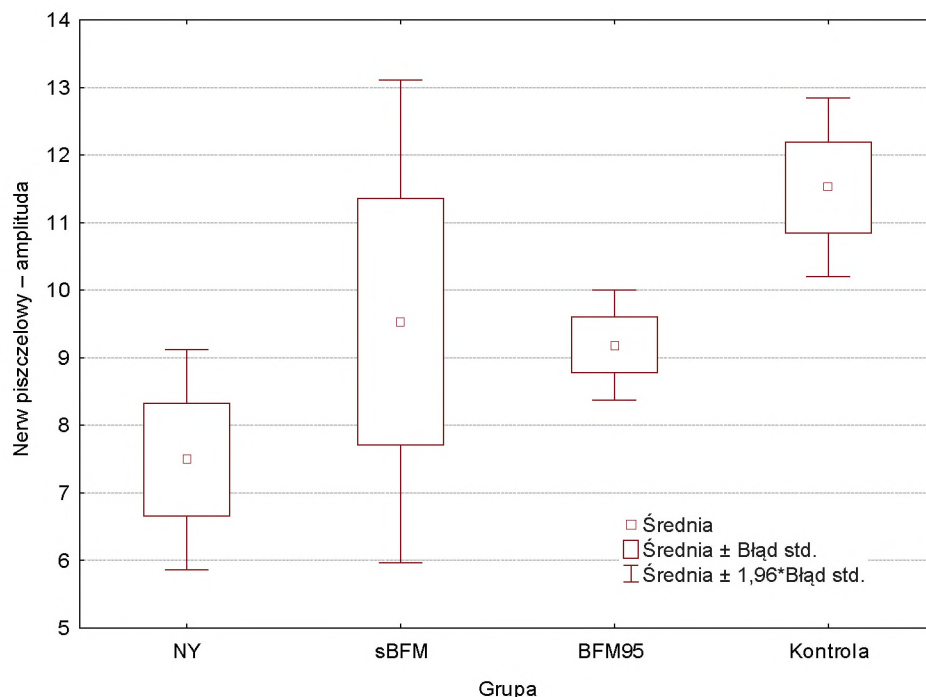
Pacjenci leczeni radioterapią mieli nieco częściej wydłużoną latencję końcową i obniżoną amplitudę CMAP, a także istotnie częściej stwierdzano u nich wydłużenie latencji fali F niż u leczonych BFM95 (tabela 43). Analiza statystyczna wykazała również istotne zwolnienie szybkości przewodzenia w tym nerwie w grupie leczonych radioterapią

w stosunku do leczonych programem BFM95. Pozostałe parametry przewodzenia, choć zmienione nieistotnie, również wskazywały na możliwość niekorzystnego wpływu radioterapii w obu stosowanych schematach leczenia (tabela 44).

Tabela 40

Analiza częstości występowania zmian parametrów przewodnictwa we włóknach ruchowych nerwu piszczelowego

Nerw piszczelowy – włókna ruchowe				
Parametr	NY	sBFM	BFM95	p
Wydłużona dLat	4/13 30,77%	1/8 12,5%	4/40 10%	0,1825
Obniżona amplituda CMAP	7 53,85%	2 25%	13 32,5%	0,2970
Zwolniona MCV	5 38,46%	2 25%	7 17,5%	0,2923
Wydłużona latencja fali F	3 23,08%	2 25,0%	2 5,0%	0,0901



Rycina 5. Amplituda CMAP w nerwie piszczelowym

Tabela 4 1

Analiza uśrednionych parametrów przewodzenia w grupie ALL i kontrolnej

Zmienna	ALL		Kontrola		Wartość p dla porównania średnich
	Średnia	SD	Średnia	SD	
dLat	0,4532	0,1107	0,4561	0,1025	0,8947
Amplituda	8,88	3,17	11,52	4,10	0,0013
MCV	50,90	5,74	52,17	4,70	0,2347
Fala F	31,4	4,9	29,8	10,4	0,0871

Tabela 4 2

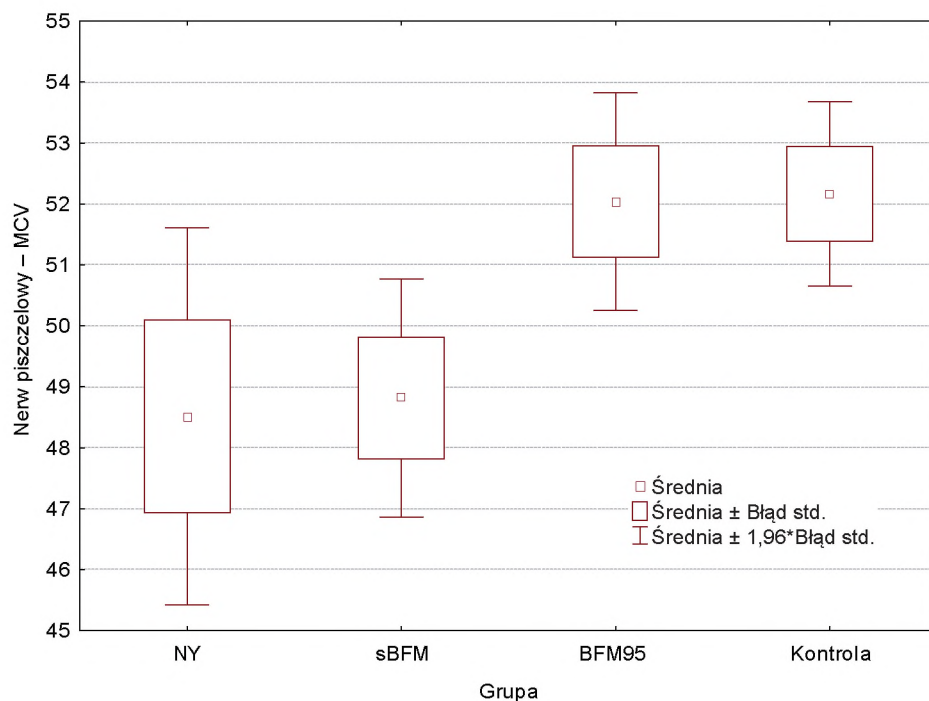
Analiza uśrednionych wartości parametrów nerwu piszczelowego

Grupa	dLat (ms/cm)	Amplituda (mV)	MCV (m/s)	Fala F (ms)	Liczba badanych
NY	0,4989	7,5	48,5	31,2	13
sBFM	0,4663	9,5	48,8	30,8	8
BFM95	0,4366	9,2	52,0	32,3	40
Kontrola	0,4561	11,5	52,2	29,8	37
p z ANOVA	0,2248	0,0022	0,0724	0,7326	
Test Kruskala-Wallisa	0,3344	0,0048	0,0468	0,5829	

Tabela 4 3

Częstość zmian parametrów przewodzenia ruchowego w nerwie piszczelowym w grupach z radioterapią i bez

Nerw piszczelowy			
Parametr	NY + sBFM	BFM95	p
Wydłużona dLat	5 23,81%	4 9,52%	0,1376
Obniżona amplituda CMAP	9 42,86%	13 30,95%	0,3533
Zwolniona MCV	7 33,33%	7 16,67%	0,1414
Wydłużona latencja fali F	5 26,32%	2 5,13%	0,0247



Rycina 6. MCV w nerwie piszczelowym

Tabela 44

Różnice uśrednionych parametrów przewodzenia w grupach z radioterapią i bez

Nerw piszczelowy – włókna ruchowe				
Zmienna	NY + sBFM	BFM95	Wartość p dla testu t	Wartość p dla testu U
dLat	0,486	0,437	0,136483	0,1548
Amplituda CMAP	8,271	9,190	0,345710	0,1659
MCV	48,629	52,038	0,016628	0,0181
Fala F	31,063	32,274	0,622928	0,7718

Tabela 45

Test porównania parami latencji CMAP w nerwie piszczelowym

Nerw piszczelowy – średnia latencja końcowa				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9288	0,4515	0,7391
sBFM	0,9288		0,9453	0,9977
BFM95	0,4515	0,9453		0,8614
Kontrola	0,7391	0,9977	0,8614	

Tabela 46

Test porównania parami amplitudy CMAP w nerwie piszczelowym

Nerw piszczelowy – średnia amplituda CMAP				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,6536	0,6110	0,0229*
sBFM	0,6536		0,9974	0,6760
BFM95	0,6110	0,9974		0,0279*
Kontrola	0,0229*	0,6760	0,0279*	

* $p < 0,05$

Tabela 47

Test porównania parami MCV w nerwie piszczelowym

Nerw piszczelowy – średnia MCV				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9996	0,3282	0,2966
sBFM	0,9996		0,6140	0,5830
BFM95	0,3282	0,6140		0,9996
Kontrola	0,2966	0,5830	0,9996	

Tabela 48

Test porównania parami latencji fali F w nerwie piszczelowym

Nerw piszczelowy – średnia latencja fali F				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9996	0,9902	0,9720
sBFM	0,9996		0,9862	0,9961
BFM95	0,9902	0,9862		0,7610
Kontrola	0,9720	0,9961	0,7610	

4.2.2.3. Nerw strzałkowy

W tym nerwie zmiany latencji, amplitudy i szybkości przewodzenia były najrzadsze u pacjentów leczonych sBFM. Natomiast istotne różnice międzygrupowe stwierdzono w zakresie częstości występowania obniżonej amplitudy CMAP i latencji fali F (tabela 49).

Wykazano także istotne statystycznie wydłużenie standaryzowanej latencji końcowej u pacjentów z przebytą białaczką w porównaniu z grupą kontrolną, pozostałe średnie parametry przewodzenia w tym nerwie różniły się u pacjentów z ALL tylko nieznacznie, wskazując na możliwość przebytej w czasie leczenia polineuropatii (tabela 50).

Tabela 49

Częstość występowania zmian parametrów przewodnictwa we włóknach ruchowych nerwu strzałkowego

Nerw strzałkowy – włókna ruchowe				
Parametr	NY	sBFM	BFM95	p
Wydłużona dLat	17/45 37,78%	24/64 37,5%	44/106 41,5%	0,8428
Obniżona amplituda CMAP	9 20,0%	5 7,81%	27 25,47%	0,0175
Zwolniona MCV	8 17,78%	4 6,25%	10 9,43%	0,1375
Wydłużona latencja fali F	17 37,78%	12 18,75%	19 17,92%	0,0197

W teście Kruskala-Wallisa we włóknach ruchowych nerwu strzałkowego stwierdzono istotne różnice wszystkich średnich wartości parametrów przewodzenia. W teście z ANOVA MCV nie różniła się istotnie między poszczególnymi grupami (tabela 51, rycina 7).

Natomiast w teście porównania parami wykazano istotne statystycznie różnice amplitudy CMAP uzyskanej podczas stymulacji nerwu strzałkowego w parach NY:sBFM oraz sBFM:BFM95 (tabela 55, rycina 8). Pozostałe parametry przewodnictwa w tym nerwie analizowane parami nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami chorych i grupą kontrolną (tabele 54, 56, 57).

Tabela 50

Różnice uśrednionych parametrów przewodzenia w grupie ALL i kontrolnej

Zmienna	ALL		Kontrola		Wartość p dla porównania średnich
	Średnia	SD	Średnia	SD	
dLat	0,5619	0,1720	0,4836	0,0833	0,0000
Amplituda	4,48	2,07	5,07	2,18	0,0918
MCV	51,97	4,99	51,47	4,85	0,4769
Fala F	32,06	8,43	29,85	8,70	0,1636

Tabela 51

Średnie wartości parametrów przewodnictwa ruchowego w nerwie strzałkowym

Grupa	dLat (ms/cm)	Amplituda (mV)	MCV (m/s)	Fala F (ms)	Liczba badanych
NY	0,5565	4,1	50,4	30,0	44
sBFM	0,5685	5,3	51,9	34,3	64
BFM95	0,5602	4,1	52,7	31,5	106
Kontrola	0,4836	5,1	51,4	29,8	47
p z ANOVA	0,0267	0,0004	0,0804	0,0243	
Test Kruskala-Wallis	0,0003	0,0000	0,0465	0,0113	

Tabela 52

Częstość zmian parametrów przewodzenia ruchowego w nerwie strzałkowym

Nerw strzałkowy			
Parametr	NY + sBFM	BFM95	p
Wydłużona dLat	41 37,96%	44 41,51%	0,5960
Obniżona amplituda CMAP	14 12,96%	27 25,47%	0,0193
Zwolniona MCV	12 11,32%	10 9,43%	0,6522
Wydłużona latencja fali F	29 28,71%	19 18,27%	0,0768

Tabela 53

Różnice uśrednionych parametrów przewodzenia w grupach z radioterapią i bez

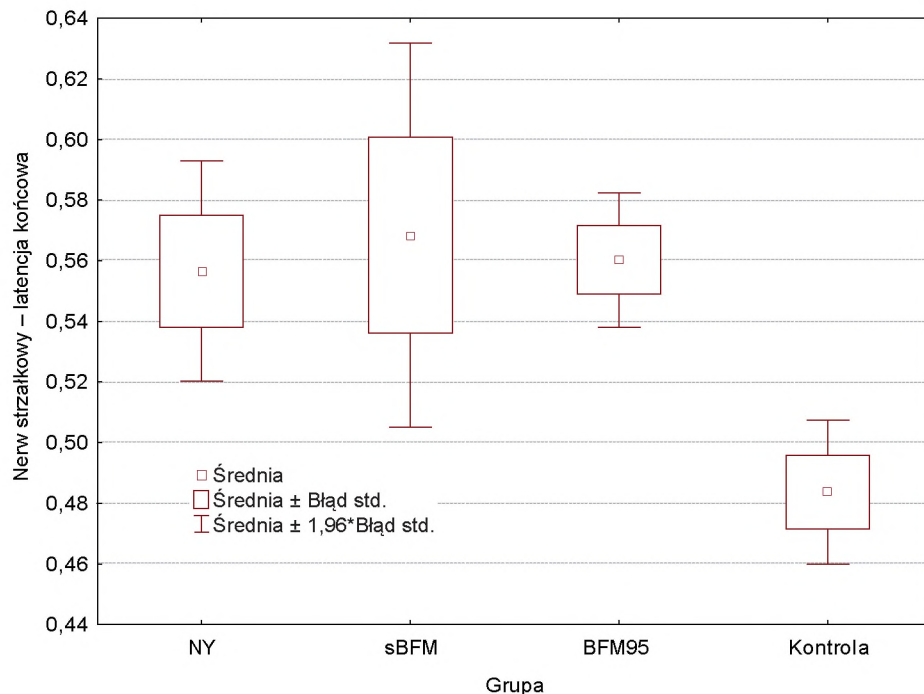
Nerw strzałkowy – włókna ruchowe				
Zmienna	Średnia NY + sBFM	Średnia BFM95	Wartość p dla testu t	Wartość p dla testu U
dLat	0,564	0,560	0,886233	0,4336
Amplituda	4,820	4,125	0,013523	0,0054
MCV	51,294	52,653	0,047449	0,0307
Fala F	32,682	31,461	0,301464	0,1735

W grupie leczonych radioterapią zanotowano nieco częstsze zwolnienie szybkości przewodzenia oraz istotnie częstsze wydłużenie latencji fali F (tabela 52). Uśredniona MCV była u nich statystycznie wolniejsza niż u leczonych BFM95. Radioterapia nie wpłynęła natomiast niekorzystnie na pozostałe parametry przewodzenia w tym nerwie (tabela 53).

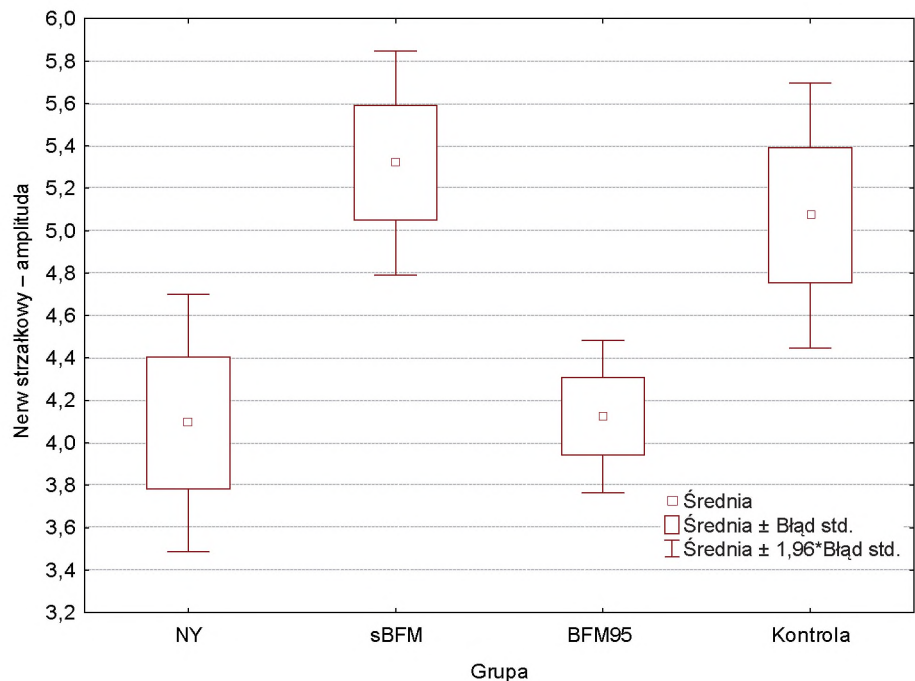
Tabela 54

Test porównania parami latencji CMAP w nerwie strzałkowym

Nerw strzałkowy – średnia latencja końcowa				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9855	0,9995	0,1431
sBFM	0,9855		0,9915	0,0508
BFM95	0,9995	0,9915		0,0946
Kontrola	0,1431	0,0508	0,0946	



Rycina 7. Latencja końcowa CMAP w nerwie strzałkowym



Rycina 8. Amplituda CMAP w nerwie strzałkowym

Tabela 55

Test porównania parami amplitudy CMAP w nerwie strzałkowym

Nerw strzałkowy – średnia amplituda CMAP				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,0245*	0,9999	0,1092
sBFM	0,0245*		0,0050	0,9352
BFM95	0,9999	0,0050		0,1090
Kontrola	0,1092	0,9352	0,1090	

* różnica istotna statystycznie

Tabela 56

Test porównania parami MCV w nerwie strzałkowym

Nerw strzałkowy – średnia MCV				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,5057	0,1518	0,7858
sBFM	0,5057		0,8232	0,9646
BFM95	0,1518	0,8232		0,6130
Kontrola	0,7858	0,9646	0,6130	

Tabela 57

Test porównania parami latencji fali F w nerwie strzałkowym

Nerw strzałkowy – średnia latencja fali F				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,1085	0,8675	0,9999
sBFM	0,1085		0,2230	0,1069
BFM95	0,8675	0,2230		0,8463
Kontrola	0,9999	0,1069	0,8463	

4.2.3. Szczegółowa analiza parametrów przewodnictwa czuciowego

4.2.3.1. Nerw pośrodkowy

Porównując uśrednione parametry przewodzenia we włóknach czuciowych nerwu pośrodkowego, wykazano istotne różnice w zakresie wszystkich parametrów między leczonymi z ALL i grupą kontrolną, wskazujące na ich uszkodzenie w przebiegu leczenia (tabela 59).

Wszystkie parametry przewodzenia we włóknach czuciowych tego nerwu różniły się istotnie w teście Kruskala-Wallisa. Natomiast p ANOVA wykazała istotne różnice międzygrupowe w zakresie amplitudy SNAP i SCV. We wszystkich grupach leczonych stwierdzono dłuższą w stosunku do grupy kontrolnej standaryzowaną latencję odpowiedzi SNAP, niższą amplitudę i zwolnienie szybkości przewodzenia. Amplituda odpowiedzi SNAP była najniższa w grupie NY (tabela 60, rycina 9).

Tabela 58

Częstość występowania zmian parametrów przewodnictwa we włóknach czuciowych nerwu pośrodkowego

Nerw pośrodkowy – włókna czuciowe				
Parametr	NY	sBFM	BFM95	p
Wydłużona latencja	19/45 42,22%	13/63 20,63%	35/106 33,02%	0,0504
Obniżona amplituda SNAP	3 6,67%	7 11,11%	4 3,77%	0,1465
Zwolniona SCV	19 42,22%	15 23,81%	37 34,91%	0,1167

Różnice uśrednionych parametrów przewodzenia w grupie ALL i kontrolnej

Nerw pośrodkowy – włókna czuciowe					
Zmienna	ALL		Kontrola		Wartość p dla porównania średnich
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Latencja	0,2436	0,0334	0,2274	0,0239	0,0048
Amplituda	19,40	8,57	26,79	16,74	0,0432
SCV	53,83	5,99	57,82	6,87	0,0110

Również w tym nerwie najczęściej stwierdzono wydłużenie latencji i zwolnienie szybkości przewodzenia w grupie NY, ale różnica w stosunku do innych grup leczonych była nieistotna (tabela 58, rycina 10).

W teście porównania parami we włóknach czuciowych nerwu pośrodkowego amplituda SNAP różniła się istotnie między grupą NY a kontrolną. Średnia SCV natomiast różniła się istotnie między NY:grupą kontrolną, NY:BFM95, sBFM:BFM95, a także BFM95:grupą kontrolną (tabela 64, 65). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic latencji odpowiedzi SNAP między poszczególnymi grupami badanych (tabela 63).

W zakresie przewodnictwa czuciowego w tym nerwie nie wykazano istotnych różnic częstości zmian parametrów przewodzenia w grupach z radioterapią i bez (tabela 61). Zanotowano natomiast istotnie mniejszą amplitudę SNAP u leczonych radioterapią. Z kolei SCV, chociaż prawidłowa, była istotnie wolniejsza w grupie BFM95 w porównaniu z leczonymi radioterapią (tabela 62).

Średnie wartości parametrów nerwu pośrodkowego

Nerw pośrodkowy – włókna czuciowe				
Grupa	Latencja średnia ms/cm	Amplituda średnia µV	SCV średnia m/s	Liczba badanych
NY	0,2455	15,4	53,3	45
sBFM	0,2385	20,4	55,9	63
BFM95	0,2483	20,5	52,8	106
Kontrola	0,2274	26,8	57,8	24
p z ANOVA	0,0534	0,0001	0,0002	
Test Kruskala-Wallisa	0,0012	0,0000	0,0016	

Tabela 61

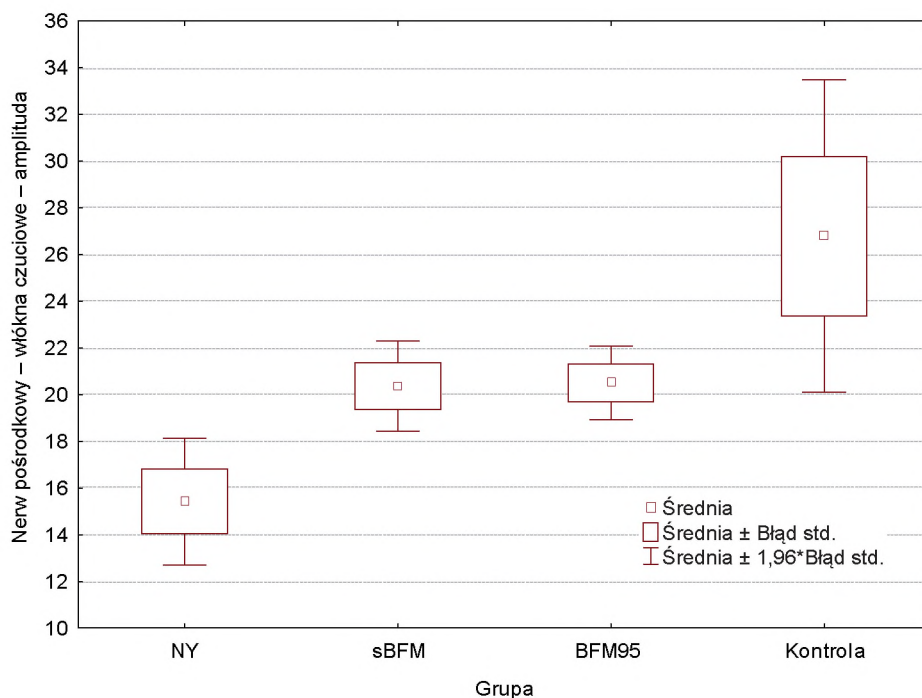
Częstość zmian parametrów przewodzenia czuciowego w nerwie pośrodkowym

Nerw pośrodkowy			
Parametr	NY + sBFM	BFM95	p
Wydłużona latencja	32 29,63%	35 33,02%	0,59294
Obniżona amplituda SNAP	10 9,26%	4 3,77%	0,09923
Zwolniona SCV	34 31,48%	37 34,91%	0,59476

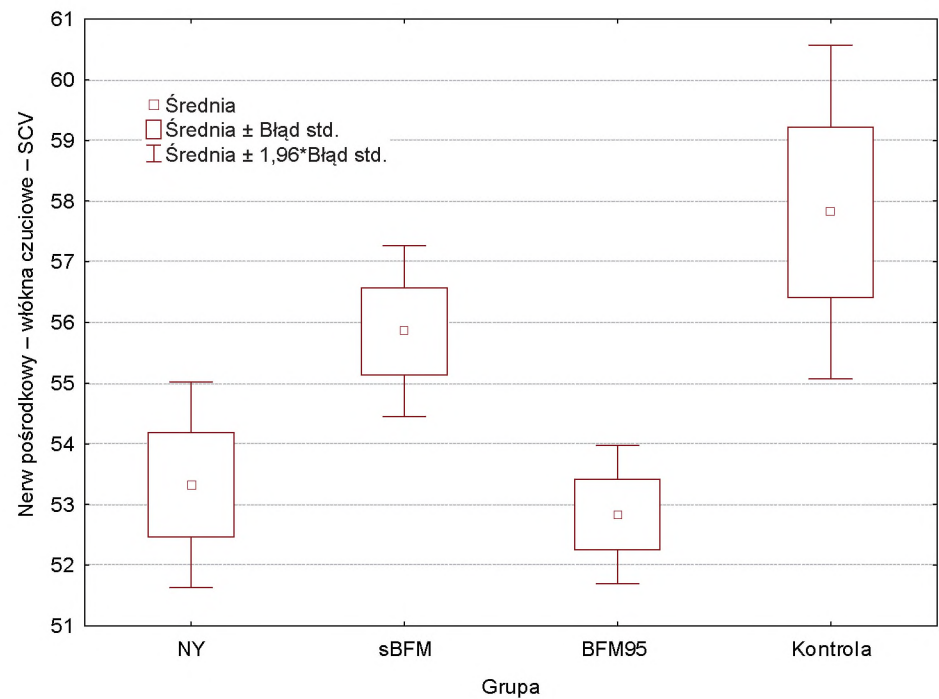
Tabela 62

Różnice uśrednionych parametrów przewodzenia w grupach z radioterapią i bez

Nerw pośrodkowy – włókna czuciowe				
Zmienna	Średnia NY + sBFM	Średnia BFM95	Wartość p dla testu t	Wartość p dla testu U
Latencja	0,239	0,248	0,43434	0,0781
Amplituda SNAP	18,306	20,508	0,059752	0,0200
SCV	54,802	52,835	0,015948	0,0300



Rycina 9. Amplituda SNAP w nerwie pośrodkowym



Rycina 10. SCV w nerwie pośrodkowym

Tabela 63

Test porównania parami latencji we włóknach czuciowych nerwu pośrodkowego

Nerw pośrodkowy – włókna czuciowe – średnia latencja				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,3480	0,9776	0,2082
sBFM	0,3480		0,0738	0,8812
BFM95	0,9776	0,0738		0,1117
Kontrola	0,2082	0,8812	0,1117	

Tabela 64

Test porównania parami amplitudy SNAP we włóknach czuciowych nerwu pośrodkowego

Nerw pośrodkowy – włókna czuciowe – średnia amplituda				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,0655	0,0546	0,0002
sBFM	0,0655		0,9998	0,0890
BFM95	0,0546	0,9998		0,1007
Kontrola	0,0002	0,0890	0,1007	

Tabela 65

Test porównania parami SCV we włóknach czuciowych nerwu pośrodkowego

Nerw pośrodkowy – włókna czuciowe – średnia SCV				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,1848	0,9798	0,0456*
sBFM	0,1848		0,0235*	0,6663
BFM95	0,9798	0,0235*		0,0202*
Kontrola	0,0456*	0,6663	0,0202*	

* różnica istotna statystycznie

4.2.3.2. Nerw łydkowy

Uśrednione parametry przewodnictwa czuciowego mogły wskazywać na przebyte uszkodzenie tego nerwu u dzieci leczonych z powodu białaczki. Jednak tylko średnia amplituda była u leczonych istotnie niższa niż w grupie kontrolnej (tabela 67).

Wśród rejestrowanych parametrów przewodnictwa we włóknach czuciowych nerwu łydkowego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic częstości zmian, jednak mniejsza amplituda SNAP i szybkość przewodzenia były najczęściej rejestrowane w grupie NY (tabela 66).

Tabela 66

Analiza częstości występowania zmian parametrów przewodnictwa we włóknach czuciowych nerwu łydkowego

Nerw łydkowy – włókna czuciowe				
Parametr	NY	sBFM	BFM95	p
Wydłużona latencja	8/45 17,78%	6/63 9,52%	21/105 20,0%	0,1997
Obniżona amplituda SNAP	14 31,11%	9 14,29%	18 17,14%	0,0682
Zwolniona SCV	7 15,56%	9 14,29%	12 11,43%	0,7513

Tabela 67

Różnice uśrednionych parametrów przewodzenia w grupie ALL i kontrolnej

Nerw łydkowy – włókna czuciowe					
Zmienna	ALL		Kontrola		Wartość p dla porównania średnich
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Latencja	0,2468	0,0496	0,2423	0,0247	0,3745
Amplituda	21,80	10,27	26,00	12,01	0,0348
SCV	55,57	7,45	55,79	6,44	0,8397

W zakresie uśrednionych latencji i amplitudy SNAP tego nerwu wykazano zależność tych parametrów od agresywności leczenia (rycina 11). W zakresie latencji stwierdzane różnice nie były istotne, a w zakresie amplitudy SNAP różnica ta była istotna w zastosowanych testach statystycznych. Natomiast SCV w grupach leczonych i kontrolnej różniła się bardzo nieznacznie (tabela 68).

Z kolei w teście porównania parami obecne były istotne różnice średniej amplitudy SNAP nerwu łydkowego między grupą NY a kontrolną (tabela 72). Pozostałe parametry przewodzenia czuciowego w tym nerwie nie różniły się między poszczególnymi grupami (tabele 71, 73).

Tabela 68

Średnie wartości parametrów nerwu łydkowego

Nerw łydkowy – włókna czuciowe				
Grupa	Latencja ms/cm	Amplituda μ V	SCV m/s	Liczba badanych
NY	0,2533	18,8911	55,7	45
sBFM	0,2454	22,4714	55,1	63
BFM95	0,2448	22,6438	55,8	105
Kontrola	0,2423	26,0000	55,8	44
p z ANOVA	0,6937	0,0188	0,9230	
Test Kruskala-Wallisa	0,6780	0,0045	0,8060	

Tabela 69

Częstość zmian parametrów przewodzenia czuciowego w nerwie łydkowym

Nerw łydkowy			
Parametr	NY + sBFM	BFM95	p
Wydłużona latencja	14 12,96%	21 10,00%	0,16484
Obniżona amplituda SNAP	23 21,30%	18 17,14%	0,44154
Zwolniona SCV	16 14,81%	12 11,43%	0,46387

Tabela 70

Różnice uśrednionych parametrów przewodzenia w grupach z radioterapią i bez

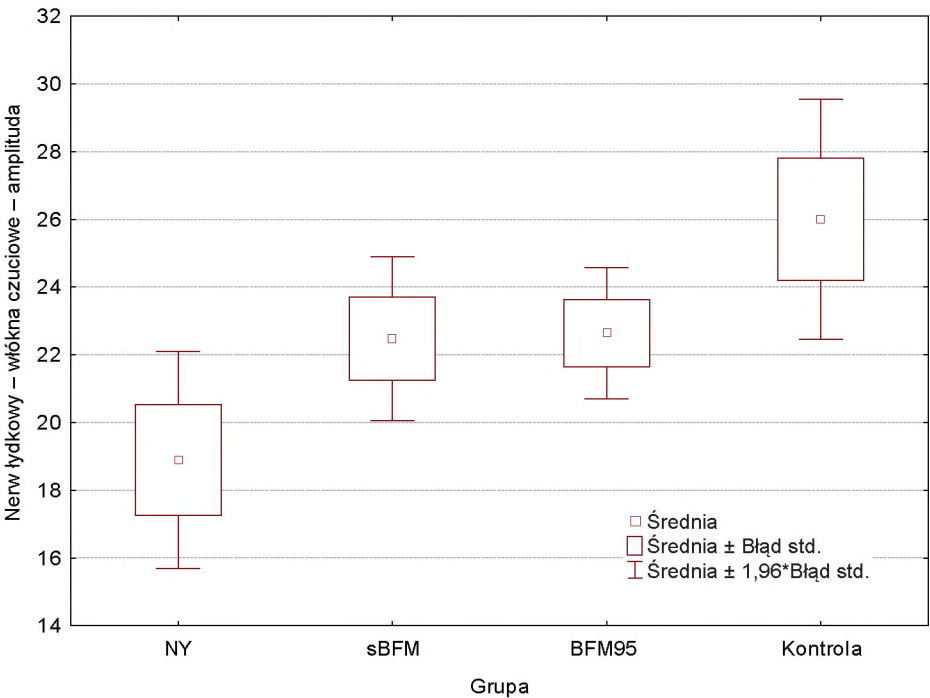
Nerw łydkowy – włókna czuciowe				
Zmienna	Średnia NY + sBFM	Średnia BFM95	Wartość p dla testu t	Wartość p dla testu U
Latencja	0,249	0,245	0,570477	0,3542
Amplituda SNAP	20,980	22,644	0,237827	0,1583
SCV	55,326	55,822	0,627491	0,7732

U pacjentów z radioterapią obserwowano nieco częstsze występowanie zaburzonych parametrów przewodnictwa czuciowego w tym nerwie (tabela 69). Zanotowano u nich także nieznacznie dłuższą standaryzowaną latencję, niższą amplitudę SNAP i nieco mniejszą szybkość przewodzenia w porównaniu z grupą BFM95 (tabela 70).

Tabela 71

Test porównania parami latencji we włóknach czuciowych nerwu łydkowego

Nerw łydkowy – włókna czuciowe – średnia latencja				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,8552	0,8255	0,6858
sBFM	0,8552		0,9999	0,9890
BFM95	0,8255	0,9999		0,9941
Kontrola	0,6858	0,9890	0,9941	



Rycina 11. Amplituda SNAP w nerwie łydkowym

Tabela 72

Test porównania parami amplitudy SNAP we włóknach czuciowych nerwu łydkowego

Nerw łydkowy – włókna czuciowe – średnia amplituda				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,3718	0,3291	0,0084
sBFM	0,3718		0,9997	0,3953
BFM95	0,3291	0,9997		0,4410
Kontrola	0,0084	0,3953	0,4410	

Tabela 73

Test porównania parami SCV we włóknach czuciowych nerwu łydkowego

Nerw łydkowy – włókna czuciowe – średnia SCV				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9758	0,9998	0,9999
sBFM	0,9758		0,9364	0,9654
BFM95	0,9998	0,9364		1,0000
Kontrola	0,9999	0,9654	1,0000	

4.3. Szczegółowa analiza parametrów MUAP

4.3.1. Mięsień piszczelowy przedni

W mięśniu piszczelowym przednim u leczonych z powodu ALL stwierdzono istotną różnicę średnich parametrów MUAP (amplituda, czas trwania i pole) w porównaniu z grupą kontrolną (tabela 74). Istotnie częściej i najsilniej zaburzone były u leczonych według programu NY, a najrzadziej i najsłabiej u leczonych BFM95. Z kolei w grupie sBFM zarejestrowano najmniejszy odsetek potencjałów wielofazowych (tabela 75). W testach Kruskala-Wallisa i ANOVA amplituda, czas trwania i pole MUAP różniły się istotnie między poszczególnymi grupami (tabela 76, ryciny 12–14).

U pacjentów leczonych bardziej obciążającymi programami NY i sBFM istotnie częściej stwierdzano zwiększenie amplitudy i pola MUAP, czas trwania był u nich również nieco częściej wydłużony (tabela 77). W grupie z radioterapią stwierdzono ponadto istotnie większe wartości amplitudy, czasu trwania i pola MUAP odpowiadające bardziej nasilonym zmianom neuropatycznym tego mięśnia (w porównaniu z leczonymi BFM95) (tabela 78).

W teście porównania parami uśredniona amplituda MUAP w zapisie z tego mięśnia różniła się istotnie między NY:sBFM, NY:BFM95, NY:grupa kontrolna (tabela 79). Ponadto czas trwania MUAP był istotnie różny w grupach NY:sBFM, NY:BFM95, NY:grupa kontrolna, także sBFM:grupa kontrolna, BFM95:grupa kontrolna (tabela 80). Natomiast pole MUAP było istotnie różne w grupach NY:sBFM, NY:BFM95, NY:grupa kontrolna (tabela 81). Największy odsetek potencjałów wielofazowych wystąpił w grupie NY, jednak nie obserwowano tu istotnych różnic między grupami (tabele 76, 82).

T a b e l a 7 4

Różnice uśrednionych parametrów MUAP mięśnia piszczelowego przedniego
w grupie ALL i kontrolnej

Mięsień piszczelowy przedni					
Zmienna	ALL		Kontrola		Wartość p dla porównania średnich
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Amplituda	945,4	551,4	536,4	99,1	0,0000
Czas trwania	11,2	2,1	9,1	1,1	0,0000
Pole	1481,3	1104,6	728,5	181,9	0,0000
Polifazja	14,6	9,9	13,1	10,2	0,4726

Tabela 75

Częstość występowania zmian parametrów pojedynczych jednostek ruchowych
w mięśniu piszczelowym przednim

Mięsień piszczelowy przedni				
Parametr	NY	sBFM	BFM95	p
Zwiększona amplituda MUAP	31/45 68,89%	14/63 22,22%	22/106 20,75%	0,0000
Wydłużony czas trwania MUAP	36 80,0%	37 58,73%	66 62,26%	0,0393
Zwiększone pole MUAP	27 60,0%	7 11,11%	9 8,49%	0,0000
Zwiększona polifazja	27 60,0%	33 52,38%	66 62,26%	0,4056

Tabela 76

Średnie wartości parametrów MUAP mięśnia piszczelowego przedniego

Mięsień piszczelowy przedni				
Grupa	Amplituda	Czas trwania	Pole	Polifazja
NY	1440,7	12,7	2509,8	15,7
sBFM	856,1	11,0	1278,0	12,5
BFM95	786,6	10,6	1162,5	15,4
Kontrola	536,4	9,1	728,5	13,1
p z ANOVA	0,0000	0,0000	0,0000	0,1998
Test Kruskala-Wallis	0,0000	0,0000	0,0000	0,3013

Tabela 77

Częstość zmian parametrów MUAP mięśnia piszczelowego przedniego
u leczonych z radioterapią i bez

Mięsień piszczelowy przedni			
Parametr	NY + sBFM	BFM95	p
Zwiększona amplituda MUAP	45/108 41,67%	22/106 20,75%	0,0003
Wydłużony czas trwania MUAP	73 67,95%	66 62,26%	0,2488
Zwiększone pole MUAP	34 31,48%	9 8,49%	0,0000
Zwiększona polifazja	60 55,56%	66 62,26%	0,2784

Tabela 78

Różnice uśrednionych parametrów MUAP mięśnia piszczelowego przedniego
w grupach z radioterapią i bez

Mięsień piszczelowy przedni				
Zmienna	NY + sBFM	BFM95	Wartość p dla testu t	Wartość p dla testu U
Amplituda	1099,648	786,648	0,000026	0,0009
Czas trwania	11,685	10,610	0,000121	0,0011
Pole	1791,278	1162,543	0,000025	0,0019
Polifazja	13,833	15,438	0,237794	0,1540

Tabela 79

Test porównania parami średniej amplitudy MUAP mięśnia piszczelowego przedniego

Mięsień piszczelowy przedni – średnia amplituda MUAP				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,0000	0,0000	0,0000
sBFM	0,0000		0,8344	0,0542
BFM95	0,0000	0,8344		0,1927
Kontrola	0,0000	0,0542	0,1927	

T a b e l a 80

Test porównania parami średniego czasu trwania MUAP
mięśnia piszczelowego przedniego

Mięsień piszczelowy przedni – średni czas trwania MUAP				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,0001	0,0000	0,0000
sBFM	0,0001		0,6599	0,0009
BFM95	0,0000	0,6599		0,0125
Kontrola	0,0000	0,0009	0,0125	

T a b e l a 81

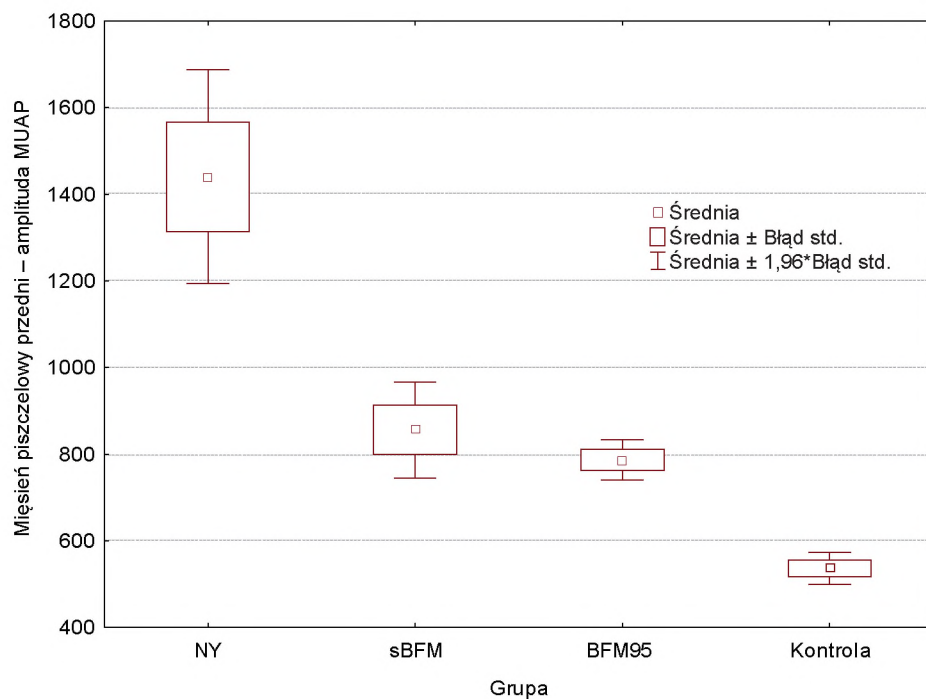
Test porównania parami średniego pola MUAP mięśnia piszczelowego przedniego

Mięsień piszczelowy przedni – średnie pole MUAP				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,0000	0,0000	0,0000
sBFM	0,0000		0,8945	0,1230
BFM95	0,0000	0,8945		0,3038
Kontrola	0,0000	0,1230	0,3038	

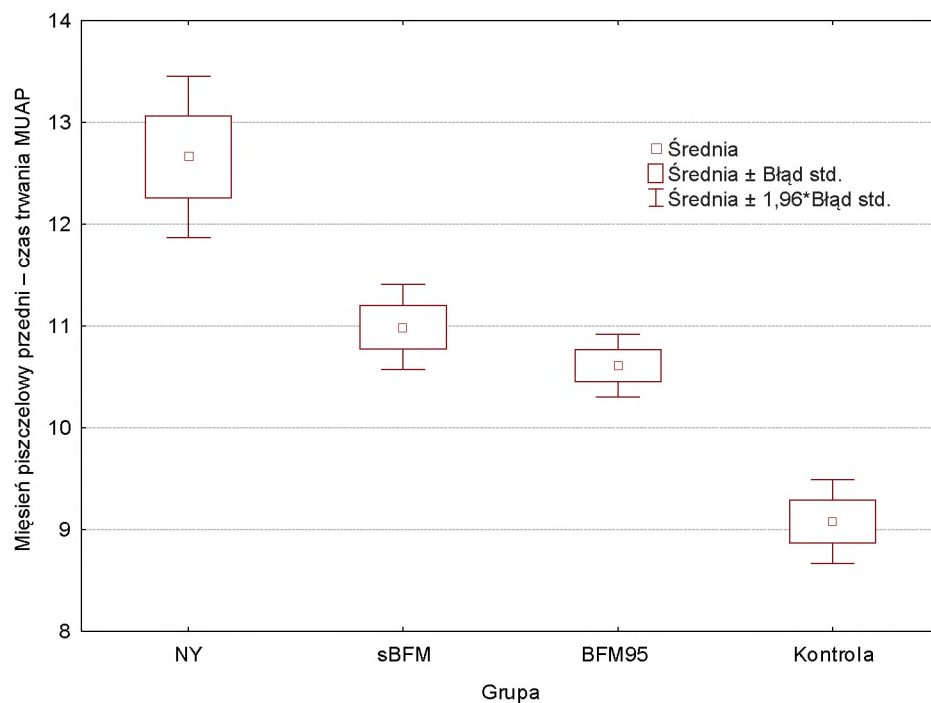
T a b e l a 82

Test porównania parami średniej wielofazowości MUAP
mięśnia piszczelowego przedniego

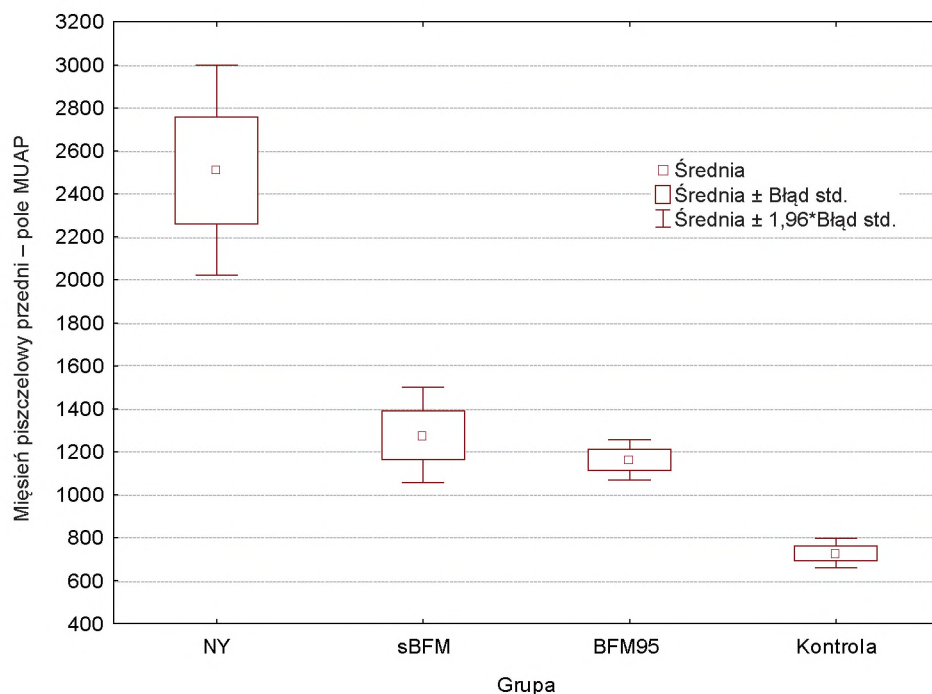
Mięsień piszczelowy przedni – średnia wielofazowość MUAP				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,4219	0,9994	0,7734
sBFM	0,4219		0,3434	0,9960
BFM95	0,9994	0,3434		0,8231
Kontrola	0,7734	0,9960	0,8231	



Rycina 12. Amplituda MUAP mięśnia piszczelowego przedniego



Rycina 13. Czas trwania MUAP mięśnia piszczelowego przedniego



Rycina 14. Pole MUAP mięśnia piszczelowego przedniego

4.3.2. Mięsień obszerny uda boczny

Także w mięśniu obszerzym uda bocznym stwierdzono istotne różnice w zakresie amplitudy, czasu trwania i pola MUAP między leczonymi z powodu ALL i grupą kontrolną (tabela 83). Parametry te były istotnie częściej zaburzone w grupie NY (tabela 84).

Tabela 83

Różnice uśrednionych parametrów MUAP mięśnia obszerzego uda bocznego w grupie ALL i kontrolnej

Mięsień obszerny uda boczny					
Zmienna	ALL		Kontrola		Wartość p dla porównania średnich
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Amplituda	928,3	594,7	579,0	136,8	0,0000
Czas trwania	11,6	1,8	9,4	1,9	0,0133
Pole	1381,4	622,7	719,1	210,0	0,0000
Polifazja	9,5	8,0	6,9	7,0	0,3389

W testach ANOVA i Kruskala-Wallisa uśrednione parametry MUAP różniły się istotnie w poszczególnych grupach chorych i kontrolnej (amplituda, czas trwania i pole). Natomiast w zakresie wielofazowości w teście Kruskala-Wallisa p było bliskie istotności statystycznej, a w teście ANOVA było statystycznie istotne (tabela 85).

Tabela 84

Analiza częstości występowania zmian parametrów pojedynczych jednostek ruchowych w mięśniu obszernym uda bocznym

Mięsień obszerny uda boczny				
Parametr	NY	sBFM	BFM95	p
Zwiększona amplituda MUAP	26/42 61,90%	28/61 45,90%	19/99 19,19%	0,0000
Wydłużony czas trwania MUAP	16 35,71%	8 13,11%	13 13,13%	0,0009
Zwiększone pole MUAP	22 52,38%	10 16,39%	8 8,08%	0,0000
Zwiększona polifazja	19 45,24%	28 45,90%	32 32,32%	0,1373

Podobnie jak w mięśniu piszczelowym przednim uśrednione parametry MUAP były najbardziej zaburzone u leczonych według programu NY, a najmniej u leczonych BFM95. W teście porównania parami analiza statystyczna otrzymanych wyników wykazała istotnie większą amplitudę MUAP mięśnia obszernego uda bocznego w grupie NY w stosunku do BFM95, czas trwania potencjału różnił się istotnie między grupami NY:BFM95, NY:grupa kontrolna oraz sBFM:grupa kontrolna, natomiast pole MUAP różniło się istotnie w grupach NY:sBFM, NY:BFM95 i NY:grupa kontrolna (tabele 88–90, ryciny 15–17). Największy odsetek potencjałów wielofazowych był w grupie NY, ale nie różnił się istotnie w teście porównania parami od innych grup (tabela 91, rycina 18).

Wszystkie parametry MUAP były częściej zmienione u leczonych z radioterapią, przy czym w zakresie amplitudy, pola, a także zwiększonej wielofazowości istotnie w stosunku do BFM95 (tabela 86). Analiza statystyczna parametrów MUAP tego mięśnia wykazała także istotne ich zwiększenie, świadczące o bardziej zaawansowanym ich uszkodzeniu neuropatycznym w grupach leczonych radioterapią (tabela 87).

T a b e l a 85

Średnie wartości parametrów MUAP mięśnia obszernego uda bocznego

Mięsień obszerny uda boczny				
Grupa	Amplituda	Czas trwania	Pole	Polifazja
NY	1177,1	12,4	1949,5	11,9
sBFM	898,2	11,8	1369,1	10,3
BFM95	841,3	11,1	1147,9	7,9
Kontrola	579,0	9,4	719,1	6,9
p z ANOVA	0,0050	0,0000	0,0000	0,0276
Test Kruskala-Wallis	0,0000	0,0000	0,0000	0,0660

T a b e l a 86

Częstość zmian parametrów MUAP mięśnia obszernego uda bocznego

Mięsień obszerny uda boczny			
Parametr	NY + sBFM	BFM95	p
Zwiększona amplituda MUAP	54/103 52,43%	19/99 19,19%	0,0000
Wydłużony czas trwania MUAP	24 23,3%	13 13,13%	0,0574
Zwiększone pole MUAP	32 31,07%	8 8,08%	0,0000
Zwiększona polifazja	47 45,63%	32 32,32%	0,0464

T a b e l a 87

Różnice średnich parametrów MUAP mięśnia obszernego uda bocznego w grupach z radioterapią i bez

Mięsień obszerny uda boczny				
Zmienna	NY + sBFM	BFM95	Wartość p dla testu t	Wartość p dla testu U
Amplituda	1011,932	841,333	0,044008	0,0000
Czas trwania	12,054	11,133	0,000269	0,0007
Pole	1605,786	1147,879	0,000000	0,0000
Polifazja	10,951	7,939	0,006592	0,0239

Tabela 88

Porównanie parami średniej amplitudy MUAP
mięśnia obszernego uda bocznego

Mięsień obszerny uda boczny – średnia amplituda MUAP				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,1157	0,0368*	0,1580
sBFM	0,1157		0,9473	0,6818
BFM95	0,0368*	0,9473		0,7972
Kontrola	0,1580	0,6818	0,7972	

* różnica istotna statystycznie

Tabela 89

Test porównania parami średniego czasu trwania MUAP
mięśnia obszernego uda bocznego

Mięsień obszerny uda boczny – średni czas trwania MUAP				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,3266	0,0038	0,0035
sBFM	0,3266		0,1691	0,0369
BFM95	0,0038	0,1691		0,2123
Kontrola	0,0035	0,0369	0,2123	

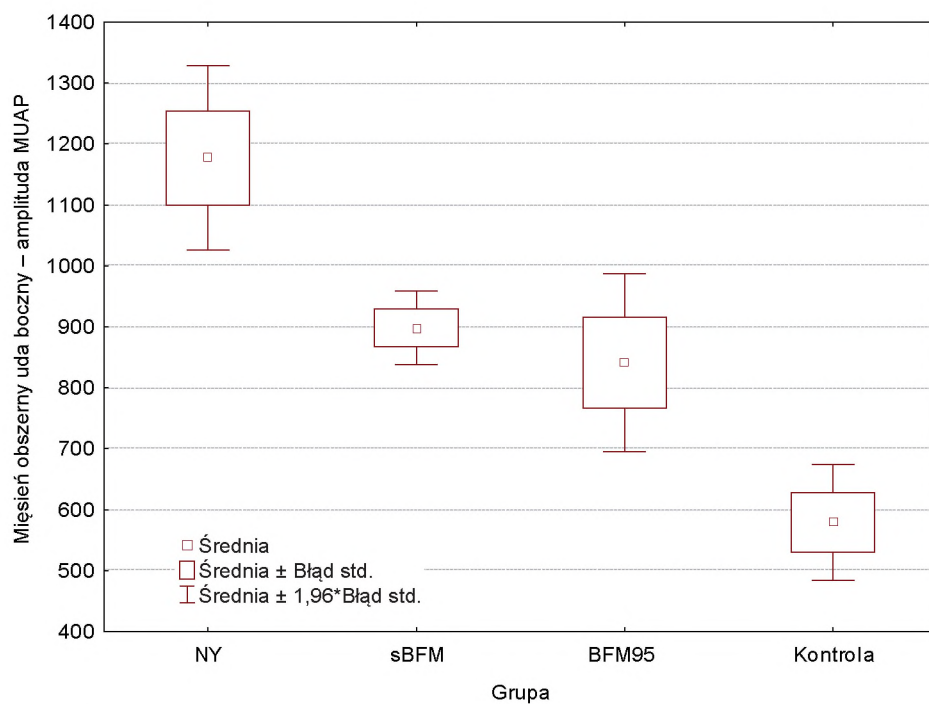
Tabela 90

Test porównania parami średniego pola MUAP
mięśnia obszernego uda bocznego

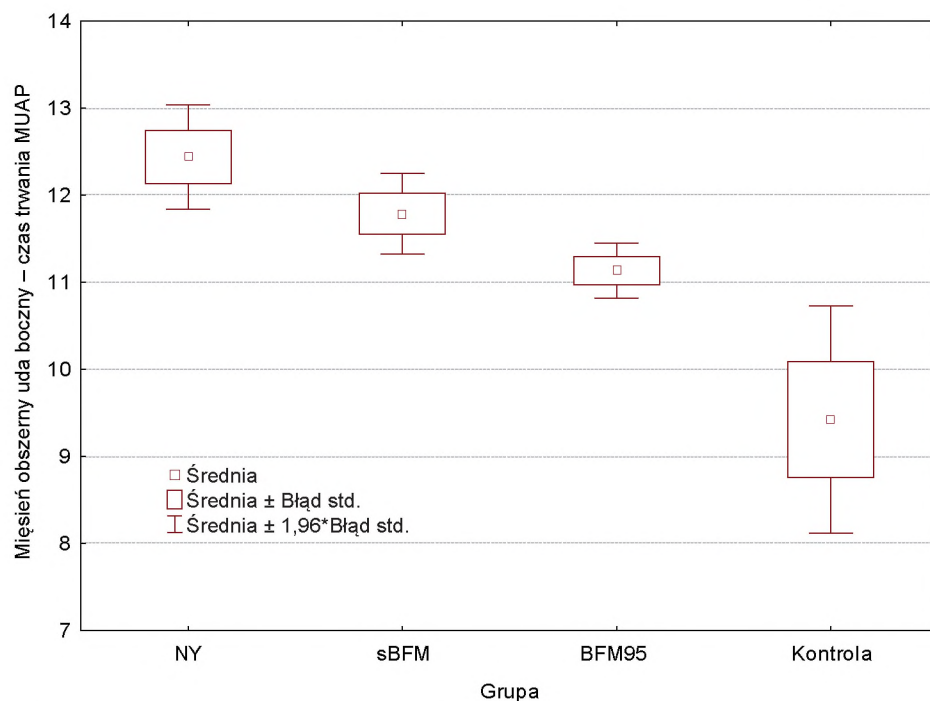
Mięsień obszerny uda boczny – średnie pole MUAP				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,0000	0,0000	0,0000
sBFM	0,0000		0,1033	0,0728
BFM95	0,0000	0,1033		0,3795
Kontrola	0,0000	0,0728	0,3795	

Test porównania parami średniej wielofazowości MUAP mięśnia obszernego
uda bocznego

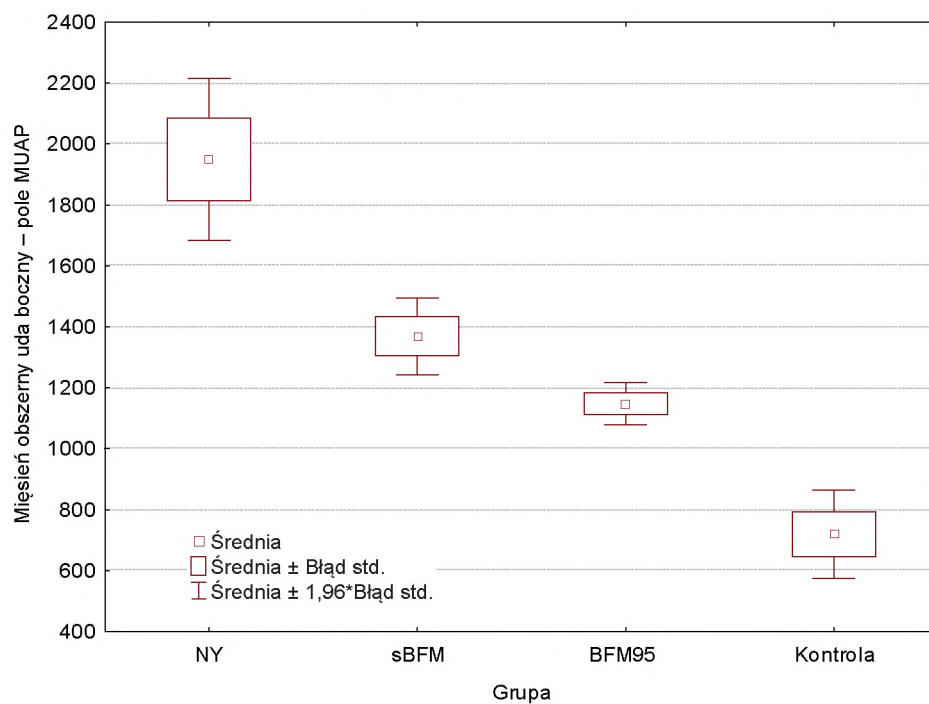
Mięsień obszerny uda boczny – średnia wielofazowość MUAP				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,8063	0,0984	0,5785
sBFM	0,8063		0,3296	0,8131
BFM95	0,0984	0,3296		0,9929
Kontrola	0,5785	0,8131	0,9929	



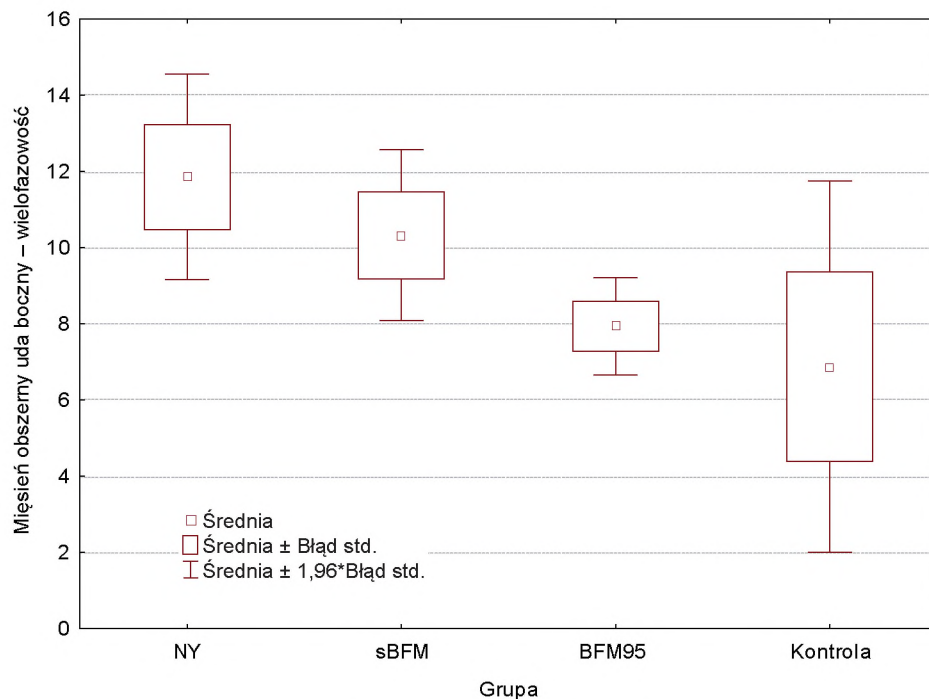
Rycina 15. Amplituda MUAP mięśnia obszernego uda bocznego



Rycina 16. Czas trwania MUAP mięśnia obszerznego uda bocznego



Rycina 17. Pole MUAP mięśnia obszerznego uda bocznego



Rycina 18. Wielofazowość MUAP mięśnia obszernego uda bocznego

4.3.3. Mięsień międzykostny I

W mięśniu międzykostnym I amplituda i pole MUAP były istotnie zwiększone u leczonych z ALL, natomiast czas trwania MUAP, chociaż był u nich wydłużony, nie różnił się istotnie w stosunku do grupy kontrolnej (tabela 92). Również w tym mięśniu amplituda, czas trwania, pole i wielofazowość MUAP u pacjentów leczonych NY były zaburzone częściej i silniej niż w innych grupach (tabele 93, 94).

Tabela 92

Różnice uśrednionych parametrów MUAP mięśnia międzykostnego I w grupie ALL i kontrolnej

Mięsień międzykostny I					
Zmienna	ALL		Kontrola		Wartość p dla porównania średnich
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Amplituda	909,6	501,0	575,0	100,2	0,0000
Czas trwania	9,2	1,9	8,2	1,6	0,1734
Pole	1178,8	897,6	644,0	167,5	0,0000
Polifazja	12,7	9,7	18,0	15,1	0,4284

W teście porównania parami wykazano istotne statystycznie różnice amplitud MUAP między NY:sBFM, NY:BFM95 oraz NY:grupa kontrolna (tabela 97, rycina 19). Czas trwania MUAP był istotnie różny między NY:sBFM i NY:BFM95, natomiast pole między NY:sBFM, NY:BFM95 oraz NY:grupa kontrolna (tabela 98, 99, ryciny 20, 21). W zakresie wielofazowości nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie (tabela 100).

Tabela 93

Częstość występowania zmian parametrów pojedynczych jednostek ruchowych w mięśniu międzykostnym I

Mięsień międzykostny I				
Parametr	NY	sBFM	BFM95	p
Zwiększona amplituda MUAP	21/45 46,67%	11/62 17,74%	10/101 9,91%	0,0000
Wydłużony czas trwania MUAP	13 28,89%	6 9,68%	8 7,92%	0,0006
Zwiększone pole MUAP	17 35,56%	3 4,84%	4 3,96%	0,0000
Zwiększona polifazja	27 60,0%	24 38,71%	50 49,50%	0,0377

Tabela 94

Średnie wartości parametrów MUAP mięśnia międzykostnego I

Mięsień międzykostny I				
Grupa	Amplituda	Czas trwania	Pole	Polifazja
NY	1326,9	10,3	1934,7	15,7
sBFM	875,3	9,2	1104,0	11,4
BFM95	757,2	8,7	910,3	12,2
Kontrola	575,0	8,2	664,0	18,0
p z ANOVA	0,0000	0,0000	0,0000	0,0724
Test Kruskala-Wallis	0,0000	0,0002	0,0000	0,1949

Podobnie jak w pozostałych mięśniach amplituda, czas trwania i pole MUAP najczęściej (istotnie) były zmienione w grupie NY, a najrzadziej w grupie BFM95.

U leczonych radioterapią stwierdzono istotnie częstsze i bardziej nasilone zwiększenie amplitudy i pola, a także czasu trwania MUAP w porównaniu z leczonymi BFM95 (tabele 95, 96).

T a b e l a 95

Częstość zmian parametrów MUAP mięśnia międzykostnego I

Mięsień międzykostny I			
Parametr	NY + sBFM	BFM95	p
Zwiększona amplituda MUAP	32/107 29,91%	10/101 9,91%	0,0003
Wydłużony czas trwania MUAP	19 17,76%	8 7,92%	0,0327
Zwiększone pole MUAP	20 18,69%	4 3,96%	0,0008
Zwiększona polifazja	51 47,66%	50 49,50%	0,8454

T a b e l a 96

Różnice uśrednionych parametrów MUAP mięśnia międzykostnego I
w grupach z radioterapią i bez

Mięsień międzykostny I				
Zmienna	NY + sBFM	BFM95	Wartość p dla testu t	Wartość p dla testu U
Amplituda	1057,692	757,178	0,000013	0,0000
Czas trwania	9,675	8,744	0,000396	0,0002
Pole	1439,490	910,287	0,000019	0,0000
Polifazja	13,125	12,228	0,508092	0,9332

W mięśniu międzykostnym I podobnie jak w pozostałych mięśniach amplituda, czas trwania i pole MUAP były istotnie większe u pacjentów leczonych radioterapią niż w grupie BFM95.

T a b e l a 97

Test porównania parami średniej amplitudy MUAP mięśnia międzykostnego I

Mięsień międzykostny I – średnia amplituda MUAP				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,0000	0,0000	0,0191
sBFM	0,0000		0,4564	0,6512
BFM95	0,0000	0,4564		0,8953
Kontrola	0,0191	0,6512	0,8953	

Tabela 98

Test porównania parami średniego czasu trwania MUAP mięśnia międzykostnego I

Mięsień międzykostny I – średni czas trwania MUAP				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,0357*	0,0005	0,1776
sBFM	0,0357*		0,4187	0,7435
BFM95	0,0005	0,4187		0,9509
Kontrola	0,1776	0,7435	0,9509	

* różnica istotna statystycznie

Tabela 99

Test porównania parami średniego pola MUAP mięśnia międzykostnego I

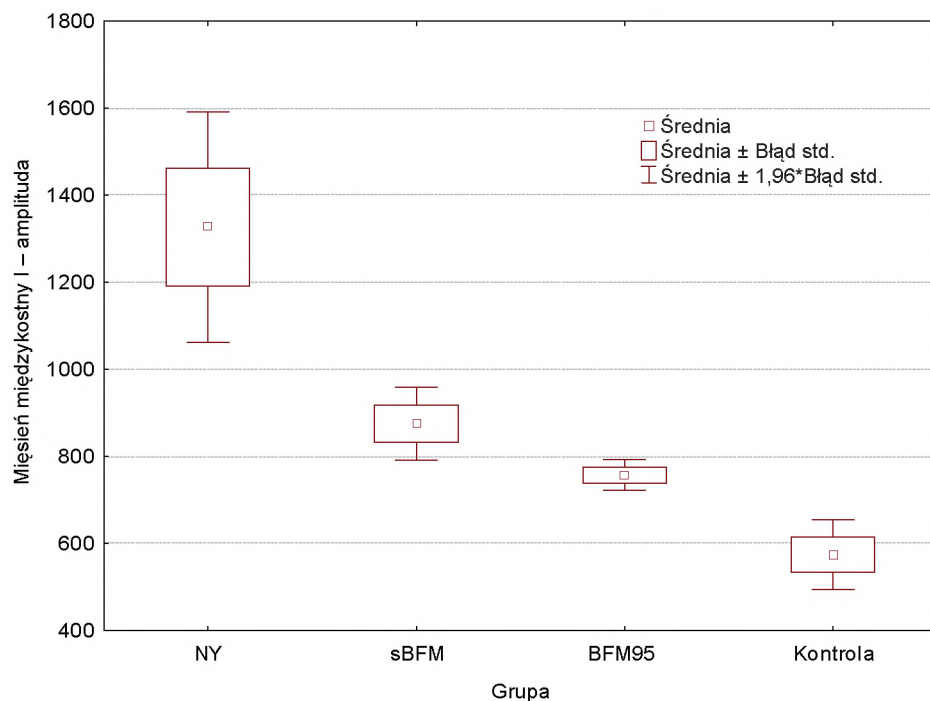
Mięsień międzykostny I – średnie pole MUAP				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,0000	0,0000	0,0270*
sBFM	0,0000		0,5331	0,7525
BFM95	0,0000	0,5331		0,6394
Kontrola	0,0270*	0,7525	0,6394	

* różnica istotna statystycznie

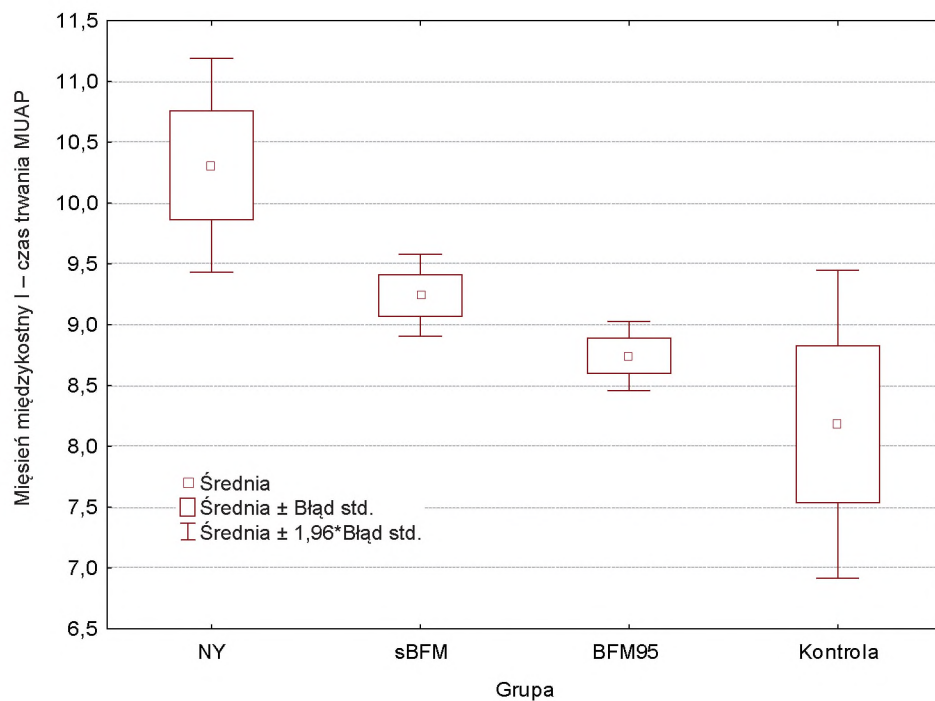
Tabela 100

Test porównania parami średniej wielofazowości MUAP mięśnia międzykostnego I

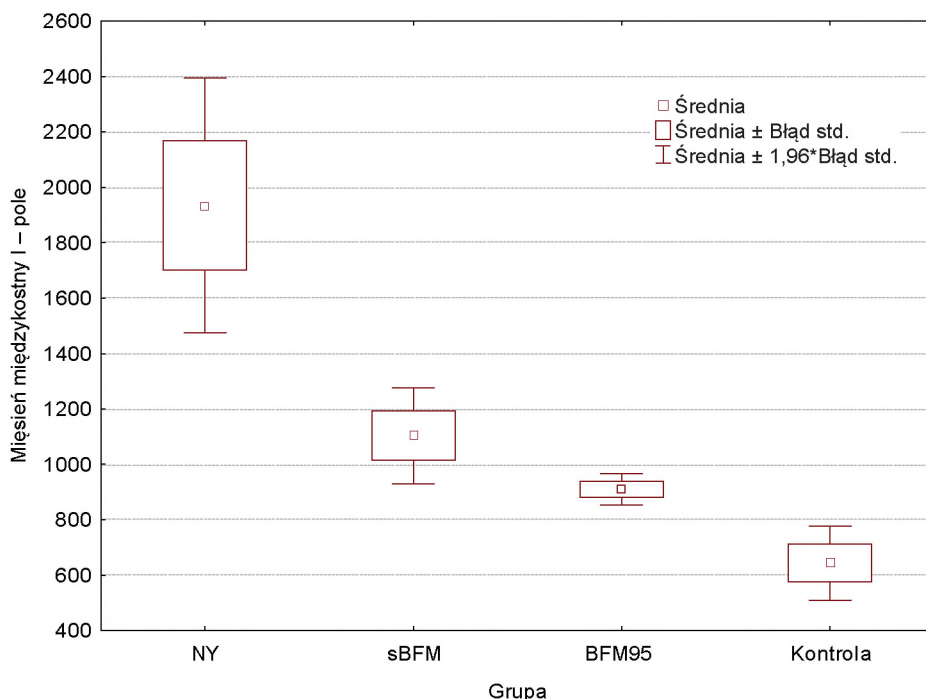
Mięsień międzykostny I – średnia wielofazowość MUAP				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,1754	0,3599	0,9776
sBFM	0,1754		0,9619	0,6436
BFM95	0,3599	0,9619		0,7366
Kontrola	0,9776	0,6436	0,7366	



Rycina 19. Amplituda MUAP mięśnia międzykostnego I



Rycina 20. Czas trwania MUAP mięśnia międzykostnego I



Rycina 21. Pole MUAP mięśnia międzykostnego I

4.4. Wyniki badań potencjałów wywołanych

4.4.1. Wyniki badań słuchowych potencjałów wywołanych

Leczenie ALL nie wpłynęło istotnie niekorzystnie na wartości latencji zarejestrowanych załamków SPWPM, natomiast wszystkie uśrednione interlatencje u leczonych z powodu ALL były wydłużone w stosunku do grupy kontrolnej (w tym istotnie I–III i I–V) (tabela 101).

W teście ANOVA i Kruskala-Wallisa wykazano istotne różnice międzygrupowe uśrednionych latencji załamka I i interlatencji I–V. Natomiast różnice latencji załamków III i V, podobnie jak interlatencji I–III i III–V nie różniły się w tych testach istotnie (tabele 103, 104). Zarejestrowane uśrednione latencje załamka I we wszystkich 3 grupach leczonych były krótsze niż w grupie kontrolnej.

W grupie NY SPWPM wykonano u 35 pacjentów. U 11 (31,43%) z nich nie zarejestrowano zmian w zakresie latencji i interlatencji załamków. Najczęściej stwierdzanymi zmianami w tej grupie pacjentów było wydłużenie interlatencji I–V, I–III i III–V. Natomiast wydłużenie latencji poszczególnych załamków występowało nieco rzadziej (tabela 102). U 4/26 pacjentów stwierdzono równoczesne wydłużenie interlatencji I–III, III–V i I–V. Uśredniona latencja załamka I była prawidłowa, wynosiła $1,5 \pm 0,49$ i była

krótsza niż w pozostałych grupach. Uśrednione latencje załamka III i V były w tej grupie leczonych również prawidłowe, natomiast wszystkie mierzone interlatencje były wydłużone.

Tabela 101

Charakterystyka latencji i interlatencji SPWPM u leczonych z powodu ALL

Zmienna	ALL		Kontrola		Wartość p dla porównania średnich
	Średnia	SD	Średnia	SD	
I	1,59	0,43	1,90	0,55	0,0025
III	3,83	0,50	3,94	0,70	0,3883
V	6,15	0,55	6,14	0,63	0,9837
I–III	2,23	0,45	2,04	0,33	0,0044
III–V	2,34	0,51	2,20	0,44	0,1181
I–V	4,57	0,63	4,24	0,54	0,0021

Tabela 102

Częstość występowania zmian parametrów SPWPM

Parametr	NY	sBFM	BFM95	p
Częstość zmian	24/35 68,57%	29/47 61,7%	59/85 69,41%	0,6505
Wydłużenie latencji I	3 8,57%	4 8,51%	6 7,06%	0,8724
Wydłużenie latencji III	5 14,29%	10 21,27%	21 24,71%	0,4062
Wydłużenie latencji V	5 14,29%	9 19,15%	14 16,47%	0,6584
Wydłużenie interlatencji I–III	13 37,14%	13 27,66%	29 34,12%	0,7953
Wydłużenie interlatencji III–V	10 28,58%	16 34,04%	28 32,94%	0,6102
Wydłużenie interlatencji I–V	17 48,57%	17 36,17%	44 51,76%	0,3070

W grupie pacjentów leczonych programami sBFM prawidłowe wartości latencji i interlatencji uzyskano u 18 (38,3%) pacjentów. Również w tej grupie wydłużenie interlatencji było częstsze niż wydłużenie latencji poszczególnych załamków SPWPM (tabela 102). U 10 pacjentów wydłużone były równocześnie wszystkie mierzone interlatencje. Uzyska-

no tu prawidłowe wyniki w zakresie uśrednionych latencji fali I ($1,7 \pm 0,5$ ms), III ($3,9 \pm 0,5$ ms) i V ($6,2 \pm 0,56$ ms), natomiast średnie interlatencje były podobnie jak w innych grupach leczonych wydłużone (tabele 103, 104). Uśrednione latencje załamek SPWPM były nieco dłuższe, natomiast interlatencje I–III i I–V były nieco krótsze niż u leczonych NY. W stosunku do grupy BFM95 latencje załamek były dłuższe, a interlatencje nieco krótsze. W teście porównania parami nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie latencji i interlatencji SPWPM między leczonymi sBFM a innymi grupami (leczonych i kontrolną) (tabele 105–110, ryciny 22–24).

Tabela 103

Średnie wartości latencji załamek SPWPM

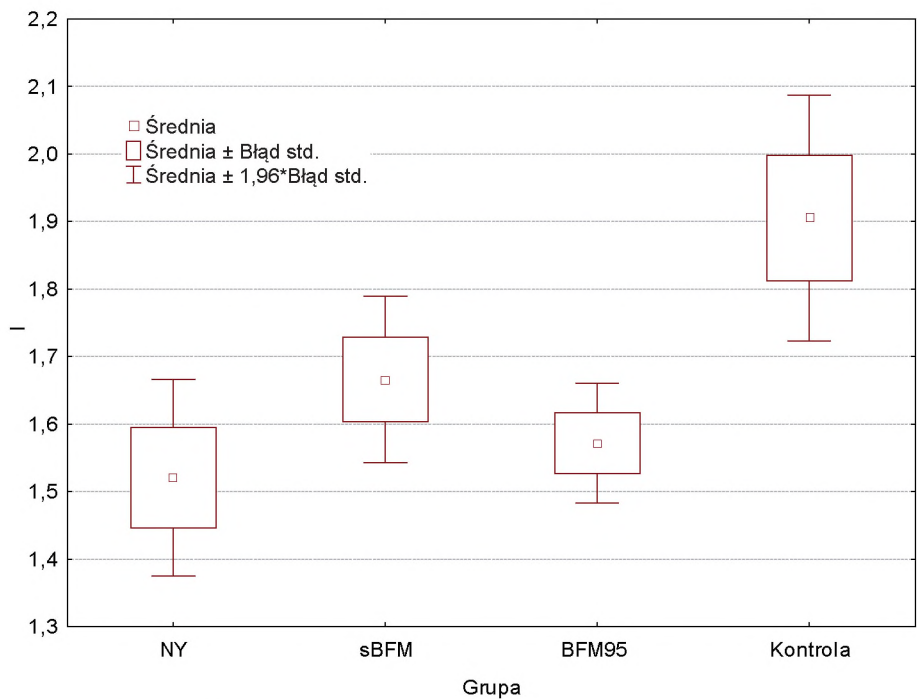
Grupa	I	III	V
NY	1,5	3,8	6,1
sBFM	1,7	3,9	6,2
BFM95	1,6	3,8	6,1
Kontrola	1,9	3,9	6,1
p z ANOVA	0,0011	0,6146	0,9896
Test Kruskala-Wallisa	0,0025	0,8875	0,8774

W grupie pacjentów leczonych programem BFM95 prawidłowe wartości latencji i interlatencji uzyskano u 26 (30,59%) pacjentów (tabela 102). U 10 pacjentów wydłużone były równocześnie wszystkie mierzone interlatencje. Najczęściej obserwowano tutaj wydłużenie interlatencji I–V, I–III i III–V, a także latencji załamek III. Uśrednione latencje załamek I, III i V były prawidłowe, natomiast ich interlatencje były wyraźnie, choć nieistotnie wydłużone w stosunku do grupy kontrolnej (tabele 103, 104).

Tabela 104

Średnie wartości interlatencji SPWPM

Grupa	I–III	III–V	I–V
NY	2,21	2,33	4,58
sBFM	2,19	2,33	4,52
BFM95	2,26	2,34	4,59
Kontrola	2,04	2,20	4,24
p z ANOVA	0,0808	0,5620	0,0345
Test Kruskala-Wallisa	0,0912	0,4916	0,0188



Rycina 22. Latencja załamka I

Tabela 105

Test porównania parami średniej latencji załamka I

Średnia latencja załamka I				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,5409	0,9651	0,0024
sBFM	0,5409		0,7418	0,1165
BFM95	0,9651	0,7418		0,0105
Kontrola	0,0024	0,1165	0,0105	

Tabela 106

Test porównania parami średniej latencji załamka III

Średnia latencja załamka III				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,8958	0,9391	0,5495
sBFM	0,8958		0,9988	0,9236
BFM95	0,9391	0,9988		0,8745
Kontrola	0,5495	0,9236	0,8745	

Tabela 107

Test porównania parami średniej latencji załamka V

Średnia latencja załamka V				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9906	0,9996	0,9994
sBFM	0,9906		0,9956	0,9978
BFM95	0,9996	0,9956		1,0000
Kontrola	0,9994	0,9978	1,0000	

Tabela 108

Test porównania parami średniej interlatencji I–III

Średnia interlatencja I–III				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9938	0,9705	0,3221
sBFM	0,9938		0,8398	0,4600
BFM95	0,9705	0,8398		0,1288
Kontrola	0,3221	0,4600	0,1288	

Tabela 109

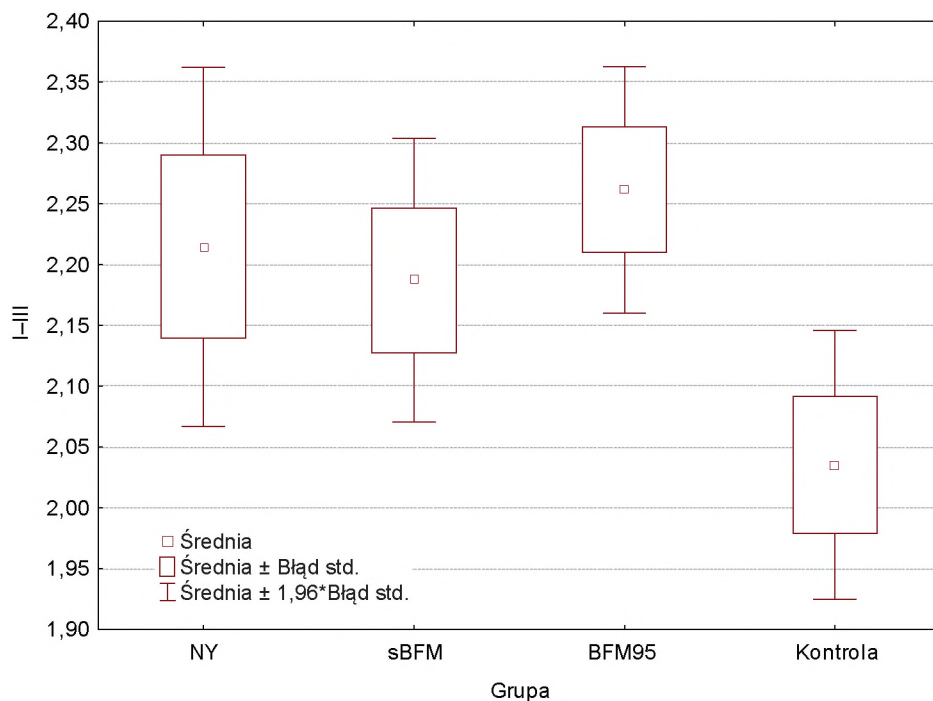
Test porównania parami średniej interlatencji III–V

Średnia interlatencja III–V				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		1,0000	0,9997	0,7231
sBFM	1,0000		0,9996	0,7121
BFM95	0,9997	0,9996		0,6556
Kontrola	0,7231	0,7121	0,6556	

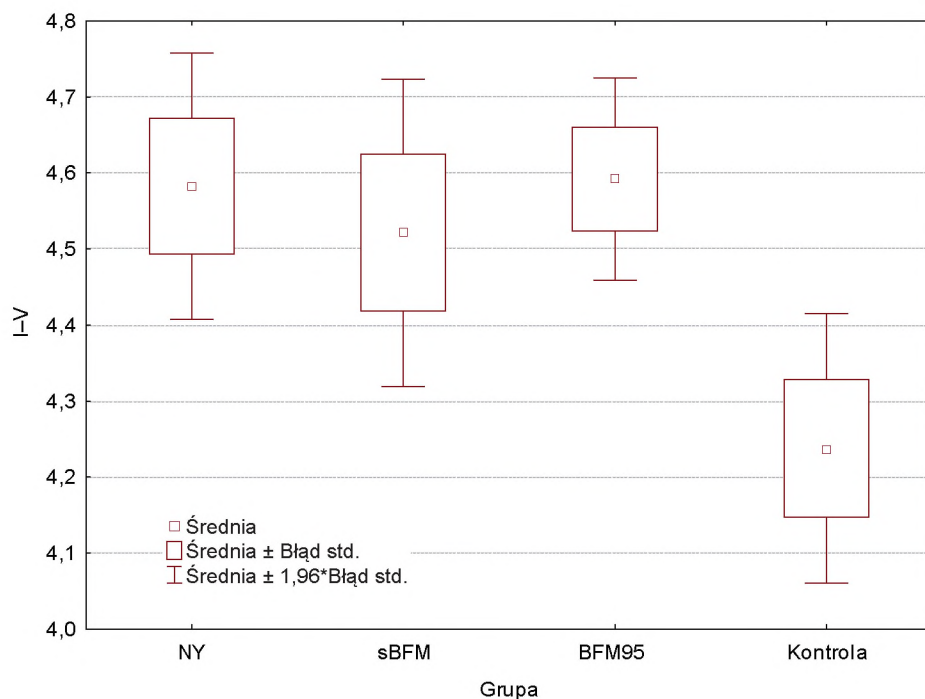
Test porównania parami średniej interlatencji I–V

Średnia interlatencja I–V				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9771	0,9999	0,0973
sBFM	0,9771		0,9455	0,2183
BFM95	0,9999	0,9455		0,0768
Kontrola	0,0973	0,2183	0,0768	

W zakresie SPWPM nie obserwowano niekorzystnego wpływu radioterapii na częstość zmian poszczególnych załamek (tabela 111). Zaobserwowano nawet nieco częstsze występowanie nieprawidłowych latencji załamka III i wszystkich interlatencji u leczonych BFM95. Również uśrednione wartości poszczególnych parametrów SPWPM nie wykazywały istotnych różnic w obu tych grupach (tabela 112).



Rycina 23. Interlatencja I–III



Rycina 24. Interlatencja I-V

Tabela 111

Częstość zmian parametrów SPWPM z radioterapią i bez

Parametr	NY + sBFM	BFM95	Chi-kwadrat	p
Częstość zmian	53/82 64,63%	59/85 69,41%	0,431	0,5115
Wydłużenie latencji I	7 8,54%	6 7,06%	0,127	0,7216
Wydłużenie latencji III	15 18,29%	21 24,71%	5,401	0,3137
Wydłużenie latencji V	14 17,07%	14 16,47%	0,011	0,9165
Wydłużenie interlatencji I-III	26 31,7%	29 34,12%	0,110	0,7401
Wydłużenie interlatencji III-V	26 31,7%	28 32,94%	0,029	0,8648
Wydłużenie interlatencji I-V	34 41,46%	44 51,76%	1,779	0,1823

Porównanie średnich wartości parametrów SPWPM z radioterapią i bez

Zmienna	Średnia NY + sBFM	Średnia BFM95	Wartość p dla testu t	Wartość p dla testu U
I	1,605	1,572	0,6205	0,6319
III	3,821	3,843	0,7762	0,6051
V	6,151	6,141	0,9085	0,6298
I–III	2,199	2,262	0,3672	0,7402
III–V	2,330	2,341	0,8887	0,9041
I–V	4,547	4,592	0,6464	0,5119

Test t – test t-Studenta

Test U – test U Manna-Whitneya

4.4.2. Wyniki badań wzrokowych potencjałów wywołanych

Pacjenci po zakończonym leczeniu ALL mieli istotnie wydłużone w stosunku do grupy kontrolnej średnie latencje P100 i N135. Natomiast uśredniona amplituda P100, chociaż niższa niż w grupie kontrolnej, nie różniła się od niej istotnie. Nie obserwowano niekorzystnego wpływu leczenia ALL na wartość uśrednionej latencji załamka N70 (tabela 113).

Zmiany parametrów WPW były najczęściej stwierdzane w grupie NY. Wykazano je u 24/35, tj. 68,58% pacjentów leczonych tym programem, natomiast najrzadziej były one obecne w grupie sBFM. Analiza statystyczna nie wykazała tutaj różnicy częstości występowania wydłużonych latencji WPW, natomiast taką różnicę odnotowano w zakresie częstości obniżenia amplitudy załamka P100 (tabela 114). U leczonych NY najczęściej stwierdzano wydłużenie latencji N135 (62,58%) oraz P100 (37,14%). W porównaniu z pozostałymi grupami leczonych u tych pacjentów częściej występowały także wydłużenie latencji N70 (17,14%) oraz zmniejszenie amplitudy P100 (17,14%). Chociaż uśredniona wartość latencji N70 u leczonych NY była najdłuższa spośród wszystkich leczonych, to analiza otrzymanych wyników wykazała brak istotnych statystycznie różnic międzygrupowych w tym zakresie. Natomiast taką istotną różnicę międzygrupową stwierdzono w zakresie amplitudy i latencji P100, a także latencji N135 (tabela 115).

W grupie pacjentów leczonych programami sBFM prawidłowe wartości latencji WPW uzyskano u 27 (57,47%). Podobnie jak w grupie NY najczęściej stwierdzano wydłużenie latencji N135 (36,17%) i P100 (21,28%) (tabela 114). Średnia latencja N70 była nieznacznie krótsza niż w pozostałych grupach leczonych i w grupie kontrolnej. Natomiast średnia amplituda P100 była u tych pacjentów najniższa (tabela 115). Z kolei latencja N135 była u leczonych sBFM istotnie wydłużona w stosunku do grupy kontrolnej (tabela 119).

U 35 (41,67%) osób leczonych programem BFM95 uzyskano prawidłowe parametry WPW. Również w tej grupie badanych najczęściej stwierdzano wydłużenie latencji N135 i P100 (tabela 115). Uśrednione latencje P100 i N135 były u nich istotnie dłuższe niż w grupie kontrolnej, natomiast uśredniona amplituda P100 była porównywalna z grupą kontrolną (tabele 115, 117–119, ryciny 25–27).

W teście porównania parami nie obserwowano istotnych różnic długości uśrednionych latencji N70 (tabela 116), wykazano natomiast, że latencje załamka P100 były we wszystkich grupach leczonych dłuższe niż w grupie kontrolnej i różniły się istotnie między grupami NY:kontrolna i BFM95:kontrolna (tabela 117). Natomiast amplituda tego załamka w grupach NY i sBFM była nieistotnie niższa niż w grupie kontrolnej (tabela 118). Z kolei latencja N135 była we wszystkich grupach istotnie dłuższa niż w grupie kontrolnej (tabela 119, rycina 27).

Tabela 113

Charakterystyka parametrów WPW u leczonych z powodu ALL

Zmienna	ALL		Kontrola		Wartość p dla porównania średnich
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Latencja N70	69,97	7,26	70,67	5,99	0,5625
Latencja P100	106,32	9,40	101,57	5,33	0,0002
Amplituda P100	11,05	6,50	12,29	5,32	0,2495
Latencja N135	151,42	15,20	138,22	7,89	0,0000

Tabela 114

Analiza częstości zmian parametrów WPW

Parametr	NY	sBFM	BFM95	p
Częstość zmian	24/35 68,58%	20/47 42,53%	49/84 58,33%	0,0529
Wydłużenie latencji N70	6 17,14%	3 6,38%	6 12,24%	0,3751
Wydłużenie latencji P100	13 37,14%	10 21,28%	31 63,25%	0,5412
Zmniejszenie amplitudy P100	6 17,14%	1 2,13%	0 0%	0,0006
Wydłużenie latencji N135	22 62,85%	17 36,17%	43 87,76%	0,7858

Tabela 115

Charakterystyka parametrów WPW

Grupa	Latencja N70	Latencja P100	Amplituda P100	Latencja N135
NY	71,8	107,2	10,1	152,1
sBFM	69,3	103,8	9,2	148,1
BFM95	69,6	107,3	12,5	153,0
Kontrola	70,7	101,6	12,3	138,2
p z ANOVA	0,3549	0,0054	0,0190	0,0000
Test Kruskala-Wallisa	0,2163	0,0047	0,0310	0,0000

Z kolei u leczonych radioterapią wykazano istotnie większą częstość występowania obniżonej amplitudy załamka P100. Natomiast częstość zmian pozostałych parametrów WPW u leczonych radioterapią była nieistotnie mniejsza niż u pacjentów bez radioterapii w schemacie leczniczym (tabela 120). Analiza statystyczna średnich wartości poszczególnych zarejestrowanych parametrów WPW między grupami z/bez radioterapii wykazała istotnie mniejszą amplitudę załamka P100 u leczonych radioterapią, natomiast w zakresie pozostałych parametrów załamków WPW nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (tabela 121).

Tabela 116

Test porównania parami średniej latencji załamka N70

Średnia latencja załamka N70				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,4541	0,5559	0,9203
sBFM	0,4541		0,9977	0,8672
BFM95	0,5559	0,9977		0,9267
Kontrola	0,9203	0,8672	0,9267	

Tabela 117

Test porównania parami średniej latencji załamka P100

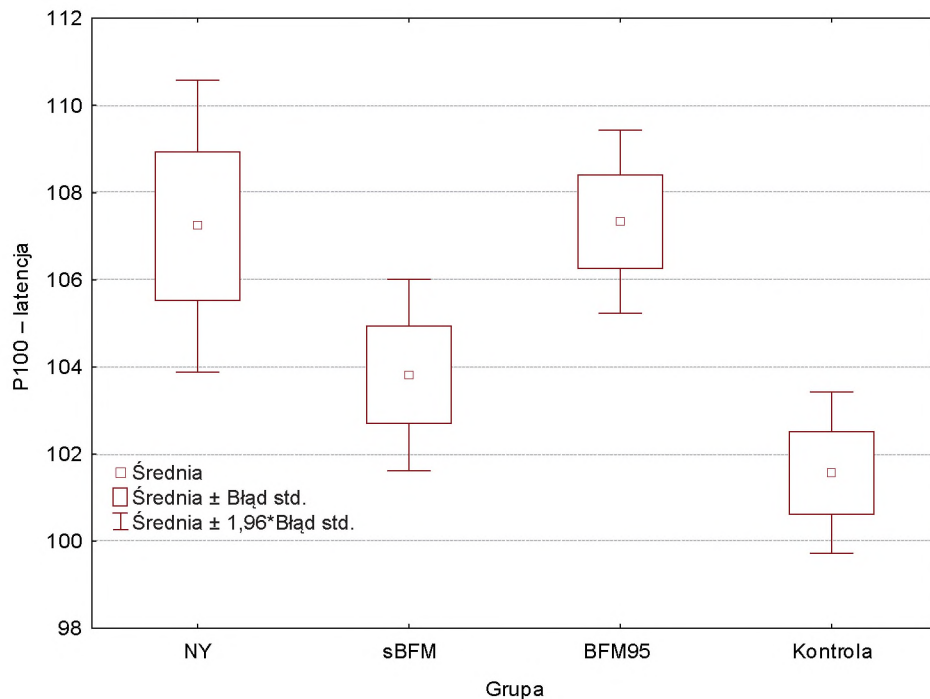
Średnia latencja załamka P100				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,3678	1,0000	0,0500*
sBFM	0,3678		0,2129	0,7371
BFM95	1,0000	0,2129		0,0438*
Kontrola	0,0500*	0,7371	0,0438*	

* różnica istotna statystycznie

Tabela 118

Test porównania parami średniej amplitudy załamka P100

Średnia amplituda załamka P100				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9386	0,3863	0,4924
sBFM	0,9386		0,0586	0,2018
BFM95	0,3863	0,0586		0,9996
Kontrola	0,4924	0,2018	0,9996	



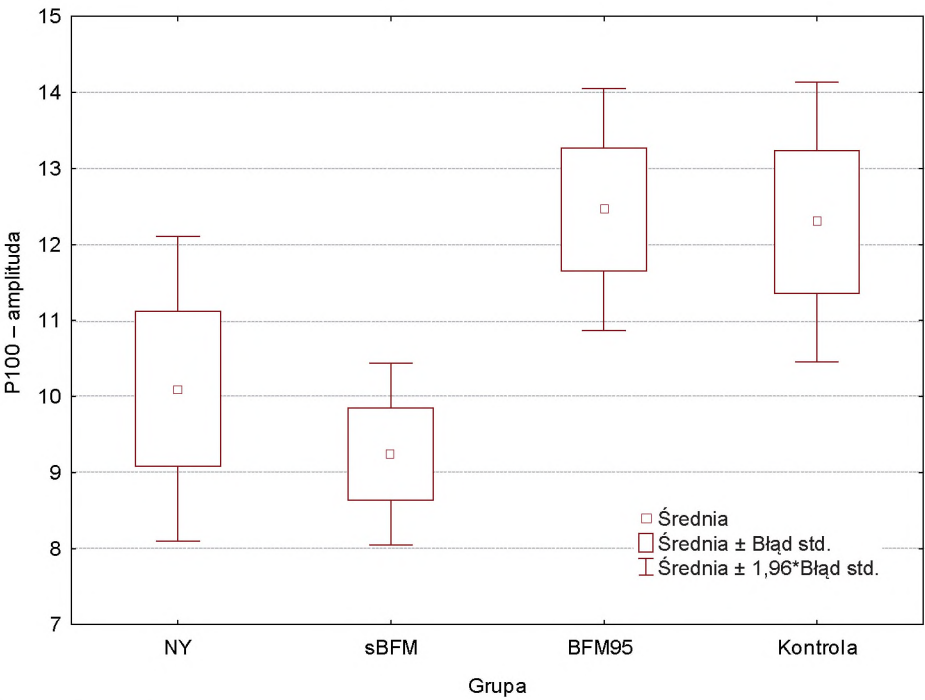
Rycina 25. Latencja P100

Tabela 119

Test porównania parami średniej latencji załamka N135

Średnia latencja załamka N135				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,6496	0,9922	0,0006
sBFM	0,6496		0,3365	0,0283*
BFM95	0,9922	0,3365		0,0002
Kontrola	0,0006	0,0283*	0,0002	

* różnica istotna statystycznie



Rycina 26. Amplituda P100

Tabela 120

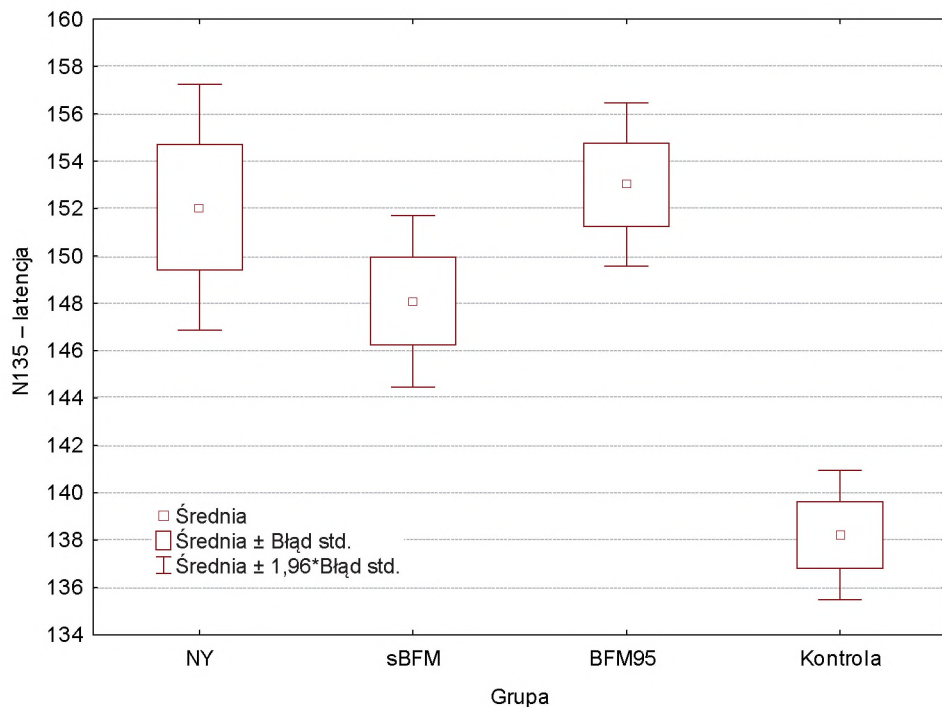
Analiza częstości zmian parametrów WPW u leczonych z radioterapią i bez

Parametr	NY + sBFM	BFM95	p
Częstość zmian	44/82 53,66%	49/84 58,37%	0,5441
Wydłużenie latencji N70	9 10,97%	6 12,24%	0,3890
Wydłużenie latencji P100	23 28,05%	31 63,25%	0,2233
Zmniejszenie amplitudy P100	7 8,53%	0 0%	0,0062
Wydłużenie latencji N135	39 47,56%	43 87,76%	0,6398

Tabela 121

Analiza średnich parametrów WPW w grupach z radioterapią i bez

Zmienna	Średnia NY + sBFM	Średnia BFM95	Wartość p dla testu t	Wartość p dla testu U
Latencja N70	70,371	69,583	0,485450	0,2415
Latencja P100	105,272	107,335	0,157653	0,0504
Amplituda P100	9,608	12,459	0,004314	0,0165
Latencja N135	149,784	153,014	0,171104	0,2975



Rycina 27. Latencja N135

4.4.3. Wyniki badań somatosensorycznych potencjałów wywołanych

Leczenie ALL nie wpłynęło znacząco na większość parametrów SSPW. Zanotowano jedynie dłuższą latencję P14 i N20 oraz niższą ich amplitudę, ponadto istotnie mniejszą amplitudę N18 i P25 w grupie leczonych w porównaniu z grupą kontrolną (tabela 122). Również czasy PCT i CCT były nieznacznie dłuższe niż w grupie kontrolnej.

Wśród leczonych programem NY nie stwierdzono zmian w zakresie SSPW u 13/35 (37,14%) pacjentów, u których wykonano badanie. W grupie sBFM było 30/47 (63,83%) pacjentów z prawidłowymi wynikami, a wśród pacjentów leczonych BFM95 39/83 (46,99%).

Tak więc w grupie NY zmiany SSPW występowały najczęściej. Różnice częstości występowania większości rejestrowanych parametrów SSPW były pomiędzy poszczególnymi grupami leczonych istotnie statystycznie (tabela 123).

Szczegółowe wyniki częstości występowania zmian w zakresie poszczególnych parametrów wraz z obliczeniami statystycznymi zostały przedstawione w tabeli 123. Istotne różnice międzygrupowe częstości występowania zmian stwierdzono w zakresie latencji N13 i N18. Natomiast istotne różnice częstości zmian uśrednionych amplitud między poszczególnymi grupami dotyczyły załamek N9, N13, N20 i P25 (tabela 123).

W grupie NY najczęściej stwierdzono zmiany latencji (istotne) i amplitudy załamka N18. Jedynie w tej grupie występowało wydłużenie latencji N13 (istotne statystycz-

nie) i N18. U żadnego badanego nie obserwowano zmian latencji i amplitudy N9 i P25, a także obniżenia amplitudy N13 i N20. Z kolei czas CCT był tu najczęściej wydłużony (tabela 123).

Tabela 122

Charakterystyka parametrów SSPW u leczonych z powodu ALL

Zmienna	ALL		Kontrola		Wartość p dla porównania średnich
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Latencja N9	8,98	0,92	9,22	0,99	0,2221
Amplituda N9	6,36	2,94	6,15	3,12	0,7356
Latencja N13	11,94	1,16	11,95	1,25	0,9519
Amplituda N13	2,74	2,58	2,88	2,61	0,7913
Latencja P14	13,56	1,39	13,17	1,25	0,1282
Amplituda P14	1,87	2,23	2,12	2,45	0,6036
Latencja N18	16,67	1,44	17,17	1,32	0,0685
Amplituda N18	3,24	2,28	4,70	2,56	0,0069
Latencja N20	18,02	1,37	17,95	1,15	0,7751
Amplituda N20	1,73	1,46	2,24	1,46	0,0945
Latencja P25	21,32	1,69	23,39	1,54	0,0000
Amplituda P25	3,80	2,61	4,43	2,63	0,2451
PCT	2,96	0,77	2,73	0,73	0,1304
CCT	6,08	1,22	6,00	0,99	0,6864

Analiza statystyczna wykazała istotnie większą częstość występowania zmian SSPW w grupie NY niż sBFM, natomiast między innymi grupami nie obserwowano różnic częstości występowania zmian w SSPW (tabela 124).

Wśród leczonych sBFM najczęściej stwierdzono obniżenie amplitud N18 i N9, u żadnego nie wykazano natomiast wydłużonych latencji N9, N13, N18, N20 i P25. W tej grupie badanych PCT był wydłużony u jednego, a CCT u 2 pacjentów (tabela 123).

Wśród leczonych programem BFM95, podobnie jak w grupie sBFM, najczęściej występowało obniżenie amplitud N18 i N9. U żadnego nie stwierdzono natomiast wydłużenia latencji N9, N13, N18 i P25. W tej grupie badanych PCT był wydłużony u 8, a CCT u 7 pacjentów (tabela 123).

Tabela 123

Analiza częstości zmian parametrów SSPW

Parametr	NY	sBFM	BFM95	p
Częstość zmian	22/35 62,86%	17/47 36,17%	44/83 53,01%	0,0449
Wydłużenie latencji N9	0	0	0	–
Obniżenie amplitudy N9	0	10 21,28%	18 21,69%	0,0000
Wydłużenie latencji N13	4 11,43%	0	0	0,0052
Obniżenie amplitudy N13	0	7 14,89%	4 4,82%	0,0177
Wydłużenie latencji P14	3 8,75%	2 4,26%	4 4,82%	0,9301
Wydłużenie latencji N18	20 57,14%	0	0	0,0000
Obniżenie amplitudy N18	14 40,0%	17 36,17%	22 26,50%	0,2794
Wydłużenie latencji N20	2 5,71%	0	2 2,41%	0,2504
Obniżenie amplitudy N20	0	7 14,89%	4 4,82%	0,0177
Wydłużenie latencji P25	0	0	0	–
Obniżenie amplitudy P25	0	7 14,89%	4 4,82%	0,0177
Wydłużony PCT	3 8,75%	1 2,13%	8 9,64%	0,2697
Wydłużony CCT	3 8,75%	2 4,26%	7 8,43%	0,6415

Tabela 124

Częstość zmian SSPW w grupach leczonych

Częstość zmian SSPW			
Grupa	NY	sBFM	BFM95
NY		0,0167	0,3252
sBFM	0,0167		0,0645
BFM95	0,3252	0,0645	

W teście porównania parami nie wykazano istotnych różnic pomiędzy uśrednionymi wartościami latencji i amplitudy załamka N9 (tabele 126, 127), N13 (tabele 128, 129), P14 (tabele 130, 131), N20 (tabele 134, 135, rycina 29) oraz latencji N18 (tabela 132) i amplitudy P25 (tabela 137). Amplituda załamek N18 w programach NY i sBFM była istotnie niższa niż w grupie kontrolnej (tabela 133, rycina 28).

Tabela 125

Tabela przekrojów statystyk opisowych SSPW

Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola	p z ANOVA	Test Kru-skala-Wallis
Latencja N9	9,18 ± 1,42	9,21 ± 0,64	8,75 ± 0,88	9,22 ± 1,62	0,0095	0,0151
Amplituda N9	5,26 ± 3,09	6,10 ± 1,75	6,98 ± 3,15	6,15 ± 0,84	0,0298	0,0541
Latencja N13	12,19 ± 1,60	12,13 ± 0,79	11,73 ± 1,13	11,95 ± 0,87	0,1365	0,1214
Amplituda N13	2,27 ± 1,56	2,37 ± 0,78	3,16 ± 2,61	2,88 ± 1,42	0,2226	0,0421
Latencja P14	13,67 ± 1,35	13,80 ± 1,24	13,39 ± 1,41	13,17 ± 1,27	0,1703	0,0803
Amplituda P14	1,80 ± 1,38	2,17 ± 1,35	1,73 ± 1,78	2,12 ± 2,44	0,6951	0,7499
Latencja N18	16,69 ± 2,00	16,94 ± 0,73	16,50 ± 1,29	17,17 ± 2,21	0,1174	0,0744
Amplituda N18	3,12 ± 2,02	2,53 ± 1,44	3,70 ± 2,41	4,70 ± 1,31	0,0006	0,0006
Latencja N20	18,39 ± 2,08	18,21 ± 0,93	17,75 ± 1,82	17,95 ± 1,79	0,0701	0,0452
Amplituda N20	1,86 ± 1,32	1,66 ± 0,73	1,72 ± 1,45	2,24 ± 1,84	0,3558	0,2027
Latencja P25	21,65 ± 2,15	21,25 ± 1,64	21,22 ± 1,77	23,39 ± 1,54	0,0000	0,0000
Amplituda P25	3,88 ± 1,41	3,58 ± 1,40	3,90 ± 2,73	4,43 ± 2,62	0,6003	0,4710
PCT	3,01 ± 0,74	2,91 ± 0,69	2,97 ± 0,82	2,73 ± 0,73	0,4667	0,4368
CCT	6,20 ± 1,39	6,09 ± 0,91	6,03 ± 1,31	6,00 ± 0,99	0,8817	0,6608

W żadnej grupie leczonych nie obserwowano wydłużenia średniej latencji P25 (a nawet wykazano jej istotne skrócenie w stosunku do grupy kontrolnej – tabela 136), natomiast średnie amplitudy tego załamka były nieistotnie niższe u leczonych niż w grupie kontrolnej (tabela 137). PCT i CCT we wszystkich grupach leczonych były nieistotnie wydłużone w stosunku do grupy kontrolnej (tabela 125). W teście porównania parami nie stwierdzono istotnych różnic ich długości między poszczególnymi grupami badanych (tabele 138, 139).

Tabela 126

Test porównania parami średniej latencji załamka N9

Średnia latencja N9				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9992	0,1954	0,9987
sBFM	0,9992		0,0682	1,0000
BFM95	0,1954	0,0682		0,2055
Kontrola	0,9987	1,0000	0,2055	

Tabela 127

Test porównania parami średniej amplitudy załamka N9

Średnia amplituda N9				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,6277	0,0671	0,6530
sBFM	0,6277		0,4640	0,9999
BFM95	0,0671	0,4640		0,7038
Kontrola	0,6530	0,9999	0,7038	

Tabela 128

Test porównania parami średniej latencji załamka N13

Średnia latencja N13				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9956	0,3422	0,8666
sBFM	0,9956		0,3443	0,9432
BFM95	0,3422	0,3443		0,8798
Kontrola	0,8666	0,9432	0,8798	

Tabela 129

Test porównania parami średniej amplitudy załamka N13

Średnia amplituda N13				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9984	0,4691	0,7981
sBFM	0,9984		0,4447	0,8710
BFM95	0,4691	0,4447		0,9774
Kontrola	0,7981	0,8710	0,9774	

Tabela 130

Test porównania parami średniej latencji załamka P14

Średnia latencja P14				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9775	0,8276	0,5014
sBFM	0,9775		0,4610	0,2900
BFM95	0,8276	0,4610		0,9265
Kontrola	0,5014	0,2900	0,9265	

Tabela 131

Test porównania parami średniej amplitudy załamka P14

Średnia amplituda P14				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9062	0,9994	0,9472
sBFM	0,9062		0,7918	0,9999
BFM95	0,9994	0,7918		0,9126
Kontrola	0,9472	0,9999	0,9126	

Tabela 132

Test porównania parami średniej latencji załamka N18

Średnia latencja N18				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,8913	0,9409	0,5779
sBFM	0,8913		0,4441	0,9238
BFM95	0,9409	0,4441		0,2753
Kontrola	0,5779	0,9238	0,2753	

Tabela 133

Test porównania parami średniej amplitudy załamka N18

Średnia amplituda N18				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,7034	0,7079	0,0420
sBFM	0,7034		0,0617	0,0017
BFM95	0,7079	0,0617		0,3449
Kontrola	0,0420	0,0017	0,3449	

Tabela 134

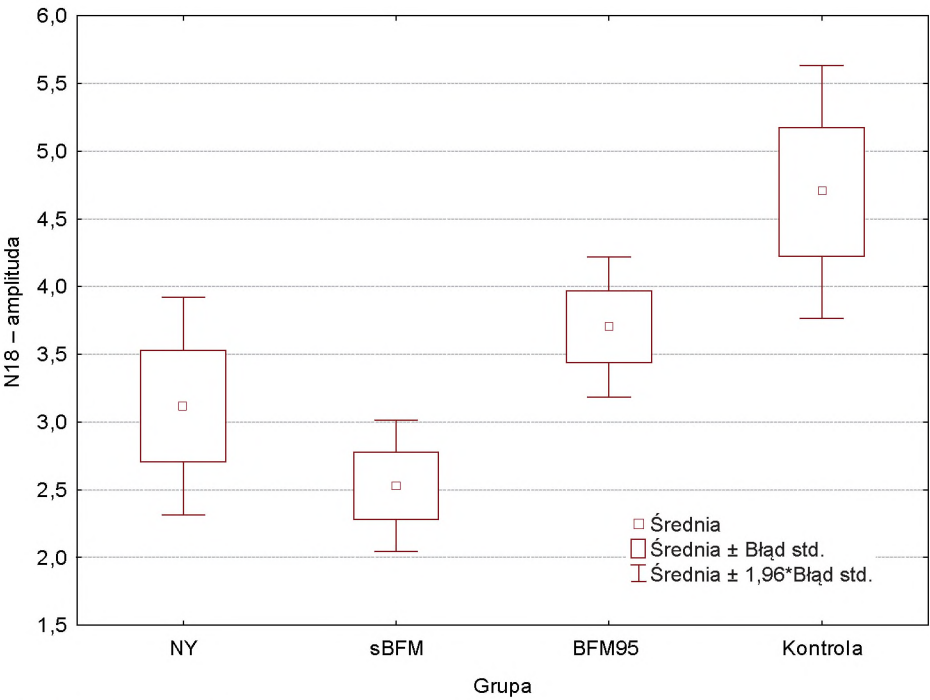
Test porównania parami średniej latencji załamka N20

Średnia latencja N20				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9404	0,1815	0,5823
sBFM	0,9404		0,3370	0,8772
BFM95	0,1815	0,3370		0,9420
Kontrola	0,5823	0,8772	0,9420	

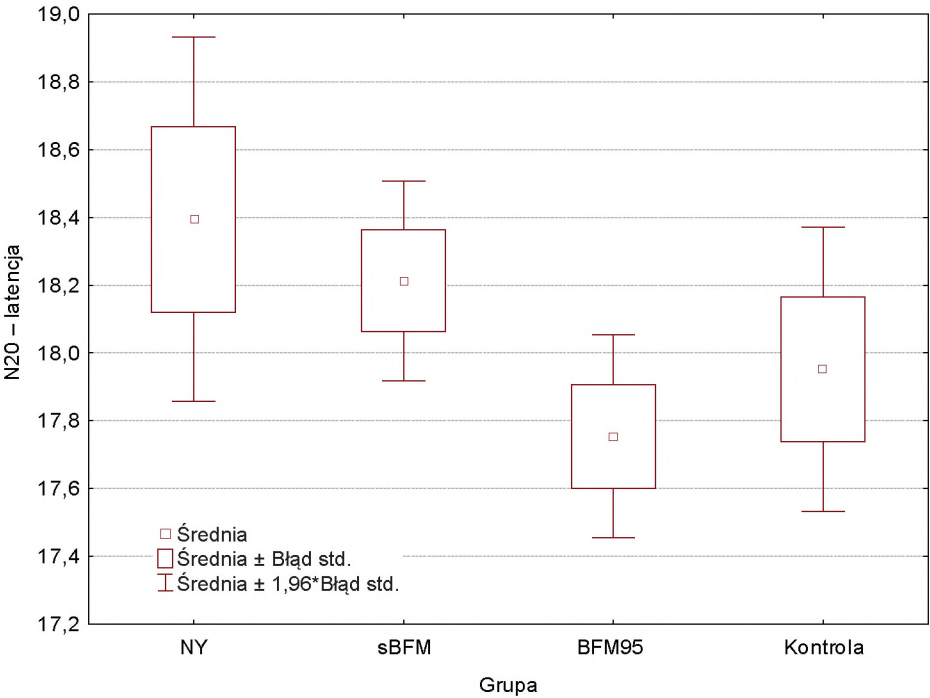
Tabela 135

Test porównania parami średniej amplitudy załamka N20

Średnia amplituda N20				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9476	0,9820	0,7527
sBFM	0,9476		0,9973	0,4425
BFM95	0,9820	0,9973		0,5398
Kontrola	0,7527	0,4425	0,5398	



Rycina 28. Amplituda N18



Rycina 29. Latencja N20

Tabela 136

Test porównania parami średniej latencji załamka P25

Średnia latencja P25				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,7570	0,7173	0,0004
sBFM	0,7570		0,9998	0,0000
BFM95	0,7173	0,9998		0,0000
Kontrola	0,0004	0,0000	0,0000	

Tabela 137

Test porównania parami średniej amplitudy załamka P25

Średnia amplituda P25				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9655	1,0000	0,8541
sBFM	0,9655		0,9362	0,6081
BFM95	1,0000	0,9362		0,8687
Kontrola	0,8541	0,6081	0,8687	

Tabela 138

Test porównania parami średniego PCT

Średni PCT				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9566	0,9881	0,5268
sBFM	0,9566		0,9800	0,8091
BFM95	0,9881	0,9800		0,6284
Kontrola	0,5268	0,8091	0,6284	

Tabela 139

Test porównania parami średniego CCT

Średni CCT				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9768	0,9258	0,9131
sBFM	0,9768		0,9949	0,9920
BFM95	0,9258	0,9949		0,9997
Kontrola	0,9131	0,9920	0,9997	

Analiza statystyczna częstości zmian parametrów SSPW u pacjentów z radioterapią i bez w schemacie leczniczym wykazała jej niekorzystny wpływ na większą częstość wydłużenia latencji załamek N13, P14, N18 (istotnie) i N20 oraz większą częstość występowania niższych amplitud N13, N18, N20 i P25 (tabela 140). Wykazano tutaj również bardziej niekorzystny wpływ intensywniejszej chemio- i radioterapii (NY i sBFM) na uśrednione parametry zarejestrowanych załamek. Istotne różnice zanotowano w zakresie latencji i amplitudy N9, N13 i N18 oraz latencji P14 i N20 (tabela 141).

Tabela 140

Częstość zmian parametrów SSPW u leczonych z radioterapią i bez

Parametr	NY + sBFM	BFM95	p
Częstość zmian	39/82 47,56%	44/83 53,01%	0,4839
Wydłużenie latencji N9	0	0	-
Obniżenie amplitudy N9	10 12,20%	18 21,69%	0,0417
Wydłużenie latencji N13	4 4,88%	0	0,3385
Obniżenie amplitudy N13	7 8,54%	4 4,82%	0,3385
Wydłużenie latencji P14	5 6,1%	4 4,82%	0,7174
Wydłużenie latencji N18	20 24,39%	0	0,0000
Obniżenie amplitudy N18	31 37,80%	22 26,50%	0,1202
Wydłużenie latencji N20	2 2,44%	2 2,41%	0,9887
Obniżenie amplitudy N20	7 8,54%	4 4,82%	0,3385
Wydłużenie latencji P25	0	0	-
Obniżenie amplitudy P25	7 8,54%	4 4,82%	0,3385
Wydłużony PCT	4 4,88%	8 9,64%	0,2391
Wydłużony CCT	5 6,10%	7 8,43%	0,5633

Tabela 141

Analiza średnich parametrów SSPW w grupach z radioterapią i bez

Zmienna	Średnia NY + sBFM	Średnia BFM95	Wartość p dla testu t	Wartość p dla testu U
Latencja N9	9,201	8,753	0,001562	0,0026
Amplituda N9	5,743	6,976	0,006716	0,0118
Latencja N13	12,153	11,727	0,017984	0,0173
Amplituda N13	2,323	3,156	0,038096	0,0036
Latencja P14	13,741	13,387	0,100330	0,0426
Amplituda P14	2,009	1,733	0,429432	0,2692
Latencja N18	16,833	16,501	0,138912	0,0408
Amplituda N18	2,781	3,703	0,008877	0,0109
Latencja N20	18,290	17,754	0,011797	0,0050
Amplituda N20	1,746	1,724	0,923771	0,9766
Latencja P25	21,420	21,224	0,459568	0,3726
Amplituda P25	3,708	3,899	0,638798	0,8208
PCT	2,952	2,973	0,857120	0,5662
CCT	6,138	6,027	0,564423	0,3014

4.4.4. Wyniki badań potencjałów endogennych P300

Pacjenci z ALL mieli istotnie wydłużoną średnią latencję P300 i czas reakcji w stosunku do grupy kontrolnej (tabela 142).

Tabela 142

Charakterystyka parametrów P300 u leczonych z powodu ALL

Zmienna	ALL		Kontrola		Wartość p dla porównania średnich
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Latencja P300	331,31	28,71	298,14	38,76	0,0001
Amplituda P300	11,67	6,25	9,64	7,32	0,1788
Czas reakcji	439,51	119,86	380,11	79,94	0,0023

Analiza średnich wartości P300 wykazała istotne różnice międzygrupowe w testach ANOVA i Kruskala-Wallisa (tabela 144).

U 20/30 (66,67%) pacjentów leczonych programem NY nie stwierdzono zmian w badaniu endogennych PW. U 27/32 (84,38%) leczonych sBFM i u 53/74 (71,62%) leczonych programem BFM95 wyniki tego badania były prawidłowe (tabela 143). Choć częstość zmian P300 była największa w grupie NY, to analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic w częstości ich występowania w poszczególnych grupach leczonych.

Tabela 143

Częstość zmian parametrów P300 w grupach leczonych

Parametr	NY	sBFM	BFM95	p
Częstość zmian	10/30 33,33%	5/32 15,63%	21/74 28,38%	0,2468
Wydłużona latencja P300	1 3,33%	0	4 5,41%	0,5220
Obniżona amplituda P300	0	0	0	
Wydłużony czas reakcji	10 33,33%	3 15,63%	16 21,62%	0,0070

Tabela 144

Analiza średnich parametrów P300

Grupa	Latencja P300	Amplituda P300	Czas reakcji P300
NY	329,13	9,29	461,8
sBFM	332,97	11,43	395,1
BFM95	331,47	12,74	449,7
Kontrola	298,14	9,64	380,1
p z ANOVA	0,0000	0,0363	0,0057
Test Kruskala-Wallisa	0,0001	0,0098	0,0114

Tabela 145

Test porównania parami średniej latencji P300

Średnia latencja P300				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,9630	0,9911	0,0010
sBFM	0,9630		0,9974	0,0001
BFM95	0,9911	0,9974		0,0003
Kontrola	0,0010	0,0001	0,0003	

W grupie NY wydłużoną latencję P300 stwierdzono u jednego, a wydłużony czas reakcji u 10 pacjentów. W grupie leczonych sBFM latencja P300 była prawidłowa u wszystkich badanych, a w grupie BFM95 latencja tego załamka była nieprawidłowa u 4 pacjentów, natomiast wydłużony czas zarejestrowano u 3 leczonych sBFM i 16 leczonych BFM95. U leczonych NY najczęściej stwierdzono wydłużenie latencji i czasu reakcji (istotnie).

U żadnego badanego nie stwierdzono obniżenia amplitudy P300 (tabela 144), a uśrednione wartości amplitudy w teście porównania parami nie różniły się pomiędzy poszczególnymi grupami badanych (tabela 146).

W teście porównania parami w poszczególnych grupach leczonych stwierdzono istotne w stosunku do grupy kontrolnej wydłużenie uśrednionej latencji załamka P300, przy czym największe było w grupie leczonych sBFM (tabela 145, rycina 30). Podobnie wydłużony był średni czas reakcji, a największe jego wydłużenie (istotne do grupy kontrolnej) zanotowano w grupie leczonych NY (tabela 147, rycina 31).

Tabela 146

Test porównania parami średniej amplitudy P300

Średnia amplituda P300				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,5576	0,1521	0,9969
sBFM	0,5576		0,8446	0,7148
BFM95	0,1521	0,8446		0,2608
Kontrola	0,9969	0,7148	0,2608	

Tabela 147

Test porównania parami średniego czasu reakcji

Średni czas reakcji				
Grupa	NY	sBFM	BFM95	Kontrola
NY		0,0993	0,9755	0,0387*
sBFM	0,0993		0,2119	0,9619
BFM95	0,9755	0,2119		0,1055
Kontrola	0,0387*	0,9619	0,1055	

* różnica istotna statystycznie

Chociaż w grupie leczonej protokołami z radioterapią zmiany parametrów P300 występowały rzadziej niż u leczonych bez radioterapii (tabela 148), to analiza statystyczna wykazała istotnie niekorzystny wpływ radioterapii na wartość amplitudy załamka P300 (tabela 149).

Tabela 148

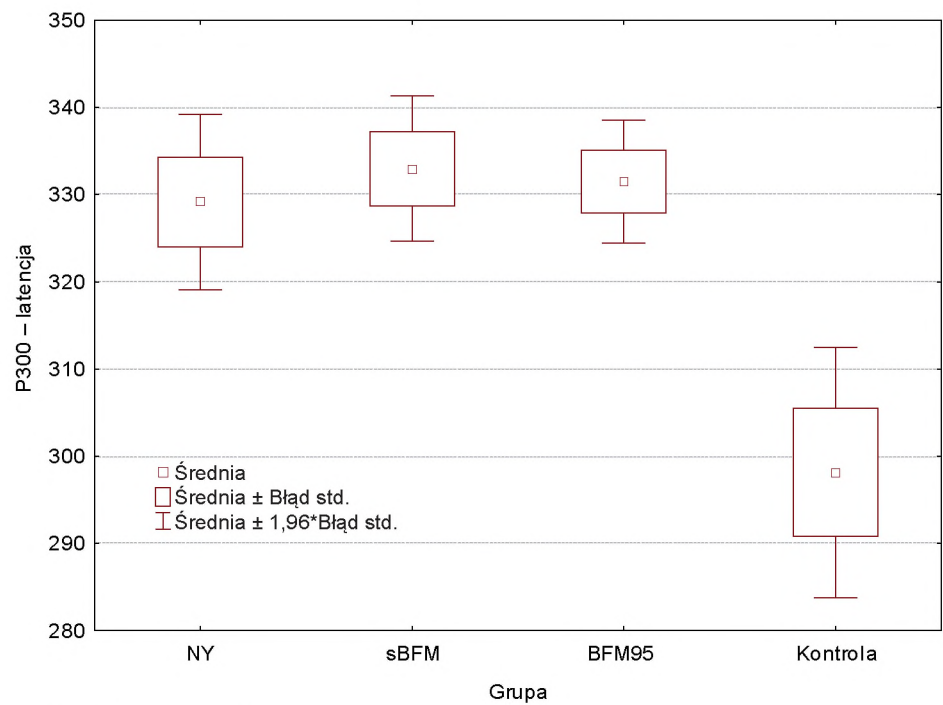
Częstość zmian parametrów P300 u leczonych z radioterapią i bez

Parametr	NY + sBFM	sBFM	Chi ²	p
Częstość zmian	15/62 24,19%	21 28,38%	0,304	0,5814
Wydłużona latencja P300	1 10,0%	4 19,05%	0,410	0,5220
Obniżona amplituda P300	0	0	-	-
Wydłużony czas reakcji	13 15,85%	16 51,61%	7,261	0,0070

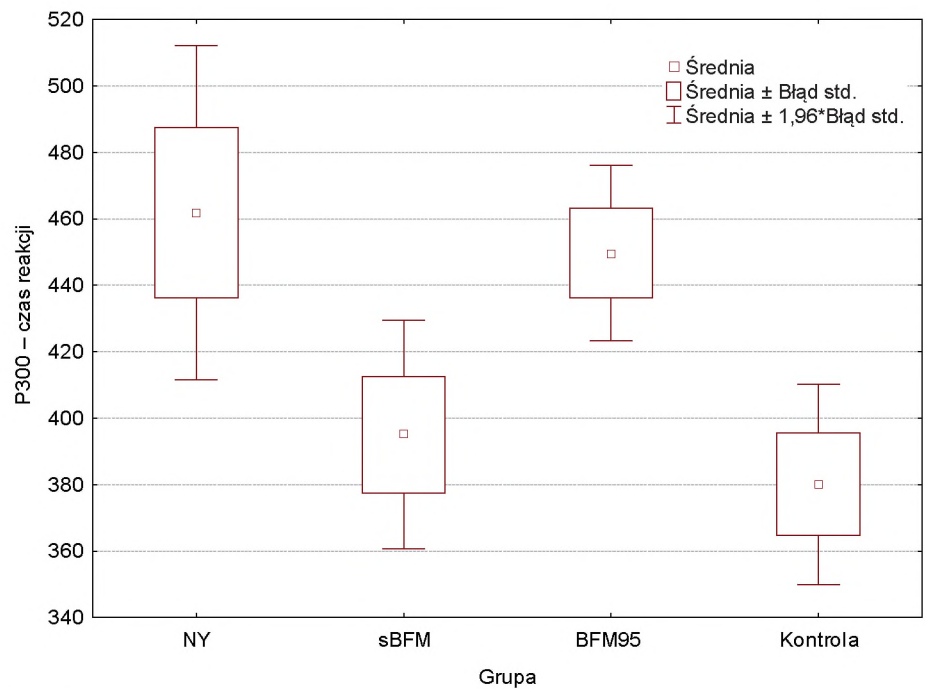
Tabela 149

Uśrednione parametry P300 u leczonych z radioterapią i bez

Zmienna	Średnia NY + sBFM	Średnia BFM95	Wartość p dla testu t	Wartość p dla testu U
Latencja P300	331,113	331,473	0,941321	0,6542
Amplituda P300	10,395	12,739	0,027176	0,0168
Czas reakcji	427,371	449,689	0,284312	0,1929



Rycina 30. Latencja P300



Rycina 31. Czas reakcji

5. DYSKUSJA

5.1. Ocena wpływu leczenia ALL na parametry badań ENG i EMG

W związku z postępem medycyny, jaki się dokonał w ostatnim czasie, znacznie się poprawiła wyleczalność z powodu nowotworów wieku dziecięcego. Dotyczy to przede wszystkim dziecięcej ostrej białaczki limfoblastycznej. Stąd w sposób naturalny pojawiło się wiele pytań o jakość życia pacjentów po zakończonym leczeniu i obecność uwarunkowań, z którymi wchodzi oni w życie dorosłe. Utworzenie w wielu ośrodkach onkologicznych poradni dla pacjentów wyleczonych z nowotworów wieku dziecięcego pozwoliło na interdyscyplinarną ich ocenę oraz lepsze poznanie uwarunkowań fizycznych i psychicznych funkcjonowania zawodowego, społecznego i indywidualnego. Dotyczy to przede wszystkim najliczniejszej grupy pacjentów po zakończeniu leczenia z powodu dziecięcej ALL. Dlatego w ostatnich latach pojawia się coraz więcej doniesień i prac naukowych oceniających różnymi metodami jakość życia dzieci i młodocianych po zakończeniu leczenia białaczki.

Najwcześniej opisano objawy przewlekłej polineuropatii toksycznej pod postacią łagodnego osłabienia siły mięśniowej, zmniejszenia wydolności fizycznej i ruchowej, osłabienia lub braku odruchów ścięgniastych, a także niemożności wykonywania pewnych zajęć zawodowych czy też realizacji obowiązku szkolnego [69, 147, 164]. Objawy te mają związek z patologicznymi zjawiskami elektroneurofizjologicznymi o różnym stopniu nasilenia w nerwach obwodowych i mięśniach [22, 83]. W opublikowanych wcześniej wstępnych wynikach badań własnych zwrócono uwagę na częstsze występowanie zmian w badaniach neurofizjologicznych świadczących o przebytej w trakcie leczenia ALL polineuropatii niż nieprawidłowości stwierdzanych w badaniu klinicznym [83]. Odmienne spostrzeżenia poczynili jednak Ramchandren i wsp., którzy przebadali 37 pacjentów po co najmniej 2 latach od zakończenia terapii. Obecność zmian w ENG wykazali oni u 29,7% z nich, natomiast u większości stwierdzili nieprawidłowości w badaniu neurologicznym, pomimo iż pacjenci ci nie zgłaszali żadnych subiektywnych dolegliwości [144]. Z kolei w materiale van Brussela i wsp. było 13 dzieci (średni wiek 15,5 roku) po zakończonym przed 5–6 laty leczeniu ALL. Sprawność i kondycję fizyczną oceniono u nich za pomocą badań antropometrycznych, oceny siły mięśniowej, wydolności podczas ćwiczeń aerobowych i anaerobowych. Pacjenci po 5–6-letnim okresie, jaki upłynął od zakończenia leczenia, mieli nadal mniejszą wydolność fizyczną, dlatego – jak postulują autorzy tego projektu badawczego – powinni być systematycznie rehabilitowani również po zakończeniu

leczenia. Siła mięśniowa była nieznacznie obniżona w prostownikach kolana, wydolność podczas ćwiczeń była wyraźnie niższa niż w grupie kontrolnej. U 7/13 stwierdzono zaburzenia koordynacji wzrokowo-ruchowej [190]. Podobne wyniki uzyskali Gocha Marchese i wsp., którzy za pomocą dynamometru dokonali pomiaru siły wyprostu kolana i zgięcia grzbietowego stopy oraz ruchomości funkcjonalnej kolana u 8 dzieci w wieku 4–15 lat przed intensyfikacją leczenia ALL i w jego czasie. Wszystkie te pomiary były nieprawidłowe w porównaniu z grupą kontrolną i pogarszały się w trakcie dalszego leczenia [56]. W analizowanym materiale własnym niewielkie osłabienie siły mięśniowej wystąpiło w badaniu kontrolnym nieco rzadziej. Stwierdzono je bowiem u 26 (12,1%) pacjentów. Podobnie jak w materiale van Brussela inne obserwacje również wskazują, że pomimo prawidłowej siły mięśniowej u większości osób po zakończonym leczeniu ALL występuje zmniejszenie wydolności fizycznej pacjentów w czasie wykonywania dłuższego wysiłku.

Wśród leków stosowanych we wszystkich nowoczesnych schematach leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej nadal ważne miejsce zajmuje winkrystyna. Kolejno powtarzane jej podania prowadzą do częstych powikłań w obrębie obwodowego, ale również ośrodkowego układu nerwowego [148, 157, 163, 187]. Obraz neurofizjologiczny i neuropatologiczny polineuropatii powinkrystynowej cechuje się najczęściej pierwotnym uszkodzeniem aksonalnym z/bez towarzyszącego wtórnego uszkodzenia osłonki mielinowej [51, 71, 111, 132]. Powikłania obwodowe rzadko prowadzą do ciężkich zaburzeń czucia, a także zaburzeń motorycznych o nasileniu III i IV stopnia (w skali toksyczności winkrystyny WHO) [91]. Częstość występowania i nasilenie tych powikłań są zależne od wielkości dawki skumulowanej tego leku [187]. W materiale własnym zdecydowanie częstsze i bardziej nasilone były późne kliniczne objawy neurotoksyczności w zakresie obwodowego układu nerwowego u pacjentów leczonych według programów New York, w których zastosowane średnie dawki skumulowane winkrystyny były ponaddwukrotnie wyższe niż w programach BFM. Chociaż u żadnego pacjenta w badaniu kontrolnym po zakończeniu leczenia ALL nie stwierdzono klinicznych objawów zaburzeń czucia powierzchownego ani głębokiego, to jednak objawy neurofizjologiczne świadczące o zajęciu dróg czuciowych wykazano u 130 (60,47%) z nich, przy czym u 21 (9,77%) były one izolowane (bez towarzyszących neurofizjologicznych cech neuropatii ruchowej). Taka dysproporcja między brakiem objawów klinicznych a obecnością zmian neurofizjologicznych może świadczyć o raczej łagodnym klinicznym przebiegu procesu neuropatycznego, nawet u dzieci, u których w przebiegu chemioterapii stosowano wysokie dawki winkrystyny.

W omawianym materiale własnym u 84 pacjentów obserwowano cechy przebytego uszkodzenia aksonalnego w postaci spadku amplitudy odpowiedzi podczas stymulacji włókien ruchowych lub czuciowych przynajmniej jednego nerwu obwodowego. Jedynie u 14 z nich obniżenie amplitudy było izolowane, natomiast u pozostałych obserwowano współwystępujące inne zaburzenia parametrów przewodzenia (standaryzowanej latencji i szybkości przewodzenia). Obecność zmian w badaniach neurofizjologicznych po często wieloletnim okresie obserwacji, jaki upłynął od zakończenia leczenia, nie jest wynikiem zaskakującym. Jest on bowiem zgodny z wynikami badań Reinders-Messelink i wsp. oraz Wrighta i wsp. [147, 202]. W ocenie niepożądanych działań chemioterapii należy brać także pod uwagę możliwość wystąpienia polineuropatii obwodowej również po stosowaniu innych leków w leczeniu białaczki i guzów litych: cisplatyny, metotreksatu, arabinozydu cytozyny (ARAC) oraz paklitakselu [136]. Leki te wywołują jednak częściej uszkodzenie włókien nerwowych o charakterze demielinizacyjnym.

Wśród wielu objawów niepożądanych i ubocznych w przebiegu wielolekowej chemioterapii polineuropatia jest częstym i z reguły łagodnym powikłaniem, które nie zmusza zespołu leczącego do radykalnej zmiany schematu leczenia [193]. I rzeczywiście tak było w czasie leczenia dzieci objętych obecnymi badaniami. U 15/215 (9,78%) pacjentów poddanych badaniu kontrolnemu stwierdzono nieznaczny stopień zaniku drobnych mięśni stóp, podudzi, a u jednego z nich mięśni kłębku i kłębika. Inni autorzy opisywali także przypadki gwałtownie postępującej, katastroficznej polineuropatii w przebiegu chemioterapii u pacjentów, u których nie rozpoznano wczesnych objawów polineuropatii wrodzonej [114, 129, 130, 159]. Dlatego u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku choroby Charcota-Marie’a-Tootha (CMT) należy wykonać szczegółowe badania neurofizjologiczne i zdiagnozować molekularnie CMT przed wprowadzeniem takiego leczenia, a w przypadku jej potwierdzenia zindywidualizować protokół terapeutyczny [31, 110]. Szczęśliwie w prezentowanym materiale własnym nie było dzieci z czuciowo-ruchowymi neuropatiami rodzinnymi (HSMN). Wczesnym objawem nakazującym zachowanie szczególnej ostrożności przy planowaniu terapii przeciwnowotworowej jest stwierdzenie we wstępnym badaniu neurologicznym wydrążenia stóp, jak również osłabionych odruchów ścięgniastych [110, 122].

Reinders-Messelink i wsp. prospektywnie ocenili klinicznie i neurofizjologicznie dzieci leczone niskimi dawkami VCR ($8 \times 1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dawkę}$), z użyciem skali neurotoksyczności WHO. U żadnego z dzieci nie wystąpił III lub IV stopień neurotoksyczności, progresywnie pogarszało się natomiast czucie wibracji. W czasie leczenia VCR rejestrowano także niskie amplitudy CMAP nerwu strzałkowego i SNAP nerwów łokciowego i pośrodkowego, przy prawidłowej szybkości przewodzenia [147]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach własnych u pacjentów leczonych programem BFM95, w którym zastosowane dawki VCR były nieco wyższe. Postma i wsp. przebadali w latach 1984–1990 pod kątem odległych następstw w obwodowym układzie nerwowym 40 pacjentów leczonych VCR z powodu chłoniaka nieziarnicznego (NHL). VCR była podawana przez 18–24 tygodni, a dawka kumulacyjna wynosiła 12 mg. Badanie kliniczne dotyczące przede wszystkim zaburzeń czucia było przeprowadzone po 4–77 miesiącach (średnio po 34 miesiącach) po zakończeniu leczenia VCR. U 27/40 w czasie leczenia stwierdzono objawy neuropatii i utrzymywały się one podczas badania kontrolnego u 13 z nich, z przewagą niezbyt nasilonych zaburzeń. Prawidłowe odruchy ścięgniaste stwierdzono natomiast u $\frac{2}{3}$ pacjentów [142].

W neurofizjologicznych badaniach własnych obwodowego układu nerwowego (ENG i EMG) zmiany wykazano u 91,63%, natomiast niewielkie objawy kliniczne u 51,63% badanych, co pozostaje zbliżne z częstością występowania tych zmian w opublikowanych wcześniej wynikach wstępnych, jak również z częstością zmian klinicznych w materiale Harila-Saari i wsp. [62]. W badaniach własnych, przeprowadzonych w latach 2002–2004, wśród pacjentów po zakończonym leczeniu dziecięcej ALL wykazano obecność niewielkiego stopnia klinicznych objawów polineuropatii u 52% z nich, ale zmian w badaniach elektroneurofizjologicznych aż u 88% [83, 85]. Zwraca uwagę fakt, że częstość polineuropatii w materiale własnym była największa wtedy, gdy zastosowano najbardziej agresywne leczenie, ale również wtedy, gdy odstęp czasowy między zachorowaniem a badaniem kontrolnym był najkrótszy.

W świetle przytoczonych wyników badań różnych grup badawczych również uzyskane w tej pracy dane dowodzą, że u pacjentów leczonych z powodu ALL mamy do czynienia

z obecnością długotrwałych i złożonych następstw leczenia. Powinny one być uwzględniane w planowaniu ich zawodu i trybu życia, jak również przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych u pacjentów z ewentualnymi wznowami choroby czy też nowotworami wtórnymi. Także ewentualne wystąpienie u tych pacjentów polineuropatii zapalnej, nawet po kilku latach od zakończonego leczenia ALL, może mieć ciężki i trudny do leczenia przebieg kliniczny. Stwarza to konieczność stosowania szeroko rozumianej profilaktyki i wnikliwego leczenia zakażeń, nawet po wielu latach od zakończonej chemioterapii. Dane te należy uwzględnić także w poradnictwie zawodowym wchodzącej w dorosłe życie młodzieży [83].

5.2. Ocena wpływu leczenia ALL na parametry egzo- i endogennych potencjałów wywołanych

Interesującym projektem badawczym oceniającym następstwa leczenia ALL w ośrodkowym układzie nerwowym były badania Vainionpää. W swoim materiale, w wykonanych seryjnie badaniach neurologicznych u 40 dzieci z ALL przy przyjęciu (przed włączeniem leczenia) i w czasie leczenia, zmiany stwierdziła u 23% pacjentów. Sześcioro (15%) miało zmiany w dnie oka (obrzęk, wylewy), a u trójga z nich wykazano wzmożone ciśnienie śródczaszkowe. U 21% chorych w 2.–3. roku leczenia stwierdziła ponadto zaburzenia pamięci świeżej, nie wykazując różnic w grupach z radioterapią i bez [187]. Natomiast Copeland i wsp. badali rezultaty neuropsychologiczne u 124 dzieci z nowotworami. Pacjenci, którzy otrzymywali radioterapię i dokanałową chemioterapię, uzyskali gorsze wyniki w testach psychologicznych [37]. ALL i jej leczenie pozostawiają również następstwa elektrofizjologiczne w obrębie OUN, spośród których najlepiej poznane są zmiany czynności bioelektrycznej mózgu w zapisie EEG [183]. Mniej poznany jest natomiast wpływ skojarzonego leczenia nowotworów wieku dziecięcego na parametry egzo- i endogennych potencjałów wywołanych. Wydają się one jednak przydatne w monitorowaniu następstw chemioterapii i radioterapii w OUN [128]. Wśród najczęściej opisywanych zmian w zakresie egzogennych potencjałów wywołanych jest obniżenie amplitudy wszystkich składowych wraz z wydłużeniem ich latencji w badaniu somato-sensorycznych potencjałów wywołanych [63, 188].

Natomiast SPWPM cechuje duża czułość w wykrywaniu guzów nowotworowych nerwu VIII, nieprawidłowości w tym zakresie stwierdza się bowiem u ponad 90% pacjentów z nerwiakiem nerwu słuchowego. Zaburzenia SPWPM występujące w nerwiaku nerwu słuchowego i guzach kąta mostowo-mózdkowego oscylują od wydłużenia interlatencji fal I–III (co wskazuje na opóźnienie przewodzenia między dystalną częścią nerwu VIII a dolną częścią mostu) aż do zaniku składowych odpowiedzi III i V albo też całkowitego zaniku wszystkich składowych. Inne zmiany w parametrach SPWPM obserwuje się u pacjentów z chorobą nowotworową, w której przebiegu nie doszło do strukturalnego uszkodzenia pnia mózgu. Taką właśnie grupę stanowią poddani obecnemu badaniu pacjenci, u których zakończono leczenie dziecięcej ALL. Stosowana u nich wielolekowa chemioterapia i nierzadko również radioterapia wywołują często utrwalone następstwa

elektrofizjologiczne. Ototoksyczne działanie wykazują pochodne alkaloidów Vinca, alfa-difluorometyl ornityny, a także cis- i karboplatyna i dlatego podczas leczenia tymi lekami powinno się monitorować słuch [160]. W materiale własnym nie było dzieci z niedosłuchem stwierdzonym klinicznie, również elektrofizjologiczny próg słyszalności mieścił się u każdego badanego w granicach normy. Niewielkie, ale istotne statystycznie wydłużenie latencji składowych potencjałów słuchowych o krótkim czasie latencji w materiale Tuckera i wsp. stwierdzono u 24% pacjentów wyleczonych z ALL [181]. Z kolei Riga i wsp. oceniali wpływ chemioterapii na drogę oliwkowo-ślimakową przyśrodkową. U 15 dzieci wykonano tympanogram, oceniono odruch strzemiączkowy, wykonano audiometrię tonalną oraz otoemisję akustyczną w 1. i 22. dniu leczenia VCR. Stwierdzono zmniejszenie amplitud w badaniu otoemisji u wszystkich dzieci po 3 dawkach VCR, nie stwierdzono zmian w audiometrii [148, 149]. Natomiast Korinthenberg i wsp. wykonali SPWPM u 79 dzieci leczonych starszymi programami BFM (BFM81) i wykazali wydłużone latencje fali I i skrócenie interlatencji I–V u pacjentów z radioterapią [79].

Ciekawym projektem badawczym była praca Cetingüla i wsp. Przeprowadzili oni badania neuropsychologiczne, neuroobrazowe i neurofizjologiczne u 19 dzieci po co najmniej roku od zakończenia leczenia i co najmniej po 5 latach od postawienia rozpoznania. Badania te były wykonane po 5–15 latach (średnio $8,6 \pm 2,7$) od rozpoznania ALL. W grupie kontrolnej oceniono 17 dzieci. Zmiany w MR stwierdzono u 33%, parametrów SPWPM u 16,6%, a WPW u 29,5% z nich. Iloraz inteligencji wynosił przeciętnie $92,2 \pm 16,5$ (w grupie kontrolnej $105,4 \pm 14,2$) [28]. Z kolei Hartmann i wsp. wykazali u 20–60% pacjentów leczonych cisplatyną przetrwale parestezje, a u 50% uszkodzenie słuchu [64]. W materiale własnym niewielkie nieprawidłowości w zakresie wartości latencji i interlatencji SPWPM stwierdzono u 112/167 (67,07%) badanych, a więc zdecydowanie częściej niż w materiale Cetingüla i wsp. oraz Tuckera i wsp. Jednak przeciwnie niż w materiale Korinthenberga i wsp. oraz Tuckera i wsp. nie wykazano wydłużenia średnich latencji poszczególnych załamek SPWPM. U leczonych z powodu ALL oraz w poszczególnych grupach leczonych wydłużone były wszystkie mierzone interlatencje. Chociaż stwierdzono istotną statystycznie różnicę międzygrupową jedynie w zakresie interlatencji I–V (w teście ANOVA i Kruskala-Wallisa), to w innych testach statystycznych między poszczególnymi grupami leczonych, a także między nimi a grupą kontrolną, takiej istotności nie obserwowano. Wyraźnym dowodem wskazującym na występowanie u dzieci leczonych z powodu ALL zwolnienia przewodzenia bodźców słuchowych w obrębie OUN jest natomiast istotne wydłużenie interlatencji I–III i I–V w stosunku do grupy kontrolnej. Innym ciekawym spostrzeżeniem jest fakt, że wydłużenie latencji i interlatencji SPWPM stwierdzono nieznacznie częściej wśród leczonych według programu BFM95 (69,41%), co można tłumaczyć najpewniej krótszym odstępem czasowym, w jakim ci pacjenci byli poddani badaniu kontrolnemu od zakończenia leczenia. Ważne wydaje się spostrzeżenie, że analiza statystyczna nie wykazała istotnego wpływu zastosowanej w schematach leczniczych radioterapii na wartości rejestrowanych parametrów SPWPM. Uzyskane w materiale własnym dane należy jednak traktować ostrożnie. Wysoki odsetek pacjentów ze stwierdzonym wydłużeniem mierzonych parametrów SPWPM nie przekłada się bowiem na istotne zwiększenie uśrednionych wartości latencji załamek SPWPM. W kontekście badań własnych wydaje się więc zatem, że badanie interlatencji I–V pozostaje najlepszym markerem do oceny neurofizjologicznych następstw uszkodzenia słuchu u leczonych z powodu ALL.

Przydatność VEP w ocenie ALL i jej leczenia jest przez niektórych autorów kwestionowana [118, 184, 192]. W materiale O'Hare i wsp. nie wykazano w ogóle wydłużenia latencji załamek WPW u dzieci pozostających w długotrwałej remisji ALL [128]. Z kolei Uberall i wsp. wydłużoną latencję załamka P100 stwierdzili u 10,9% pacjentów przebadanych w 6–7 lat po zakończeniu chemio- i radioterapii ALL. Wyszuli oni jednak wnioszek o braku konieczności wykonywania badań WPW w monitorowaniu następstw leczenia ALL [183, 184]. W kolejnym projekcie badawczym Uberall i wsp. wykazali, że częstość i nasilenie zmian WPW w grupach z radioterapią i bez były podobne [183]. Pozostaje to w rozbieżności z uzyskanymi wynikami własnymi, wskazującymi na istotnie niekorzystny wpływ radioterapii na wartość amplitudy potencjału P100. Cetingül i wsp. znaleźli nieprawidłowości u 29,5% pacjentów we wzrokowych potencjałach wywołanych i u 16,8% pacjentów w SPWPM [28]. Podobne spostrzeżenia poczynili Verity i wsp. [192] u 34 pacjentów po zakończonym leczeniu ALL. W badaniach WPW u pacjentów po przebytej radio- i chemioterapii Korinthenberg i Igel wykazali prawidłową latencję potencjału P100 [79].

W materiale własnym nieprawidłowości parametrów WPW wykazano u 93 (56,02%) pacjentów leczonych z powodu ALL i najczęściej były one obserwowane u leczonych programami NY. Radioterapia wpłynęła istotnie niekorzystnie na obniżenie amplitudy załamka P100, natomiast podobnie jak w materiale Korinthenberga i wsp. nie miała niekorzystnego wpływu na obniżenie jego latencji. Ciekawym spostrzeżeniem wydaje się stwierdzenie istotnie wydłużonej w stosunku do grupy kontrolnej latencji N135 we wszystkich grupach leczonych.

Z kolei w zakresie SSPW końcowa analiza statystyczna materiału własnego nie potwierdziła obserwacji wstępnych o istotnym wydłużeniu ośrodkowego czasu przewodzenia CCT, jakie wcześniej opublikowano, co wynikało najpewniej z mniejszej liczebności ocenianej wtedy grupy [86]. Wykazano ostatecznie jednak niewielkie, zależne od intensywności programu terapeutycznego, wydłużenie PCT i CCT we wszystkich grupach leczonych w stosunku do wartości uzyskanych w grupie kontrolnej. Podobną zależność daje się zauważyć w większości uśrednionych SSPW między pacjentami leczonymi radioterapią i BFM95. Uzyskane dane są zbieżne z obserwacjami Vainionpää i wsp., którzy wykonali badanie SSPW u 38 dzieci z ALL i wydłużony czas PCT stwierdzili zarówno w grupie dzieci ze standardowym, jak i średnim oraz wysokim ryzykiem [189]. Harila-Saari i wsp. wykonali badania SSPW u dzieci po 3 latach leczenia ALL. Było wśród nich 14 dzieci ryzyka standardowego leczonych programem skandynawskim i 17 ryzyka średniego i wysokiego leczonych BFM83. Autorzy zaobserwowali spadek amplitudy załamka N9 i N13 zarówno w grupie z radioterapią, jak i bez radioterapii w protokole leczniczym. Spadek ten był obserwowany przez 2 lata od ostatniego podania VCR. Natomiast objawy kliniczne (osłabienie odruchów ścięgniowych, zaburzenia ruchowe i zaburzenia czuciowe) wystąpiły u 33%, a dysdiadochokineza u 50% tych pacjentów [63]. Obserwacje własne potwierdzają wykazany przez tych autorów spadek amplitudy N9 i N13. Wystąpił on jednak w materiale własnym tylko w programach z radioterapią i był nieistotny w stosunku do grupy BFM95 i kontrolnej.

Innym ważnym projektem badawczym dokumentującym neurotoksyczność chemioterapii była praca Vainionpää i wsp. W celu oceny wpływu MTX na układ nerwowy wykonali oni badania SSPW u 38 dzieci w wieku 1,4–15,3 roku z nowo rozpoznaną ALL po dokanałowym podaniu tego leku. W opisywanej grupie znalazło się 19 pacjentów

ryzyka standardowego i 19 podwyższonego. W grupie kontrolnej było 38 pacjentów porównywalnych w zakresie wieku, płci, wzrostu. Stwierdzono istotne zmniejszenie czasu przewodzenia SSPW z nerwu piszczelowego między Th12 a korą mózgową. Nie było natomiast istotnego zwolnienia przewodzenia między pniem a korą podczas badania SSPW wywołanych z nerwu pośrodkowego. Korowe amplitudy SSPW z nerwu pośrodkowego były również istotnie obniżone, kiedy badano je bezpośrednio po podaniu MTX [188].

Endogenne potencjały wywołane znalazły zastosowanie przede wszystkim w diagnostyce i monitorowaniu zespołów ośrodkowych [172]. Ich użyteczność w diagnostyce oraz monitorowaniu skuteczności i działań niepożądanych leczenia w ALL u dzieci nie jest jeszcze dostatecznie poznana. Jednak wydłużenie latencji, a także obniżenie amplitudy potencjału P300 zostało już udokumentowane u pacjentów wyleczonych z ALL. Opublikowane wstępne wyniki badań własnych w tym zakresie [90] są w pełni zgodne z wynikami Uberalla i wsp. [185] oraz Saty i wsp. [158], którzy wykazali istotne wydłużenie latencji P300 u pacjentów leczonych chemioterapią i radioterapią w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko chemioterapią i grupą kontrolną. Podobne spostrzeżenia poczynili także Moore i wsp. [116]. Również Järvelä i wsp. wykazali przydatność badań P300 w monitorowaniu centralnej neurotoksyczności terapii ALL. Wykazali oni korelację między postępującym pogorszeniem sprawności umysłowej a uzyskaną amplitudą potencjału P300 po zakończonym leczeniu [72, 183]. Chociaż zmiany parametrów P300 zaobserwowano u 26,47% badanych, to w ostatecznym opracowaniu statystycznym materiału własnego potwierdzono istotne statystycznie wydłużenie uśrednionej latencji P300 w grupie pacjentów leczonych z powodu ALL, a także w poszczególnych grupach leczonych. O ile zastosowana w programie terapeutycznym radioterapia nie wpłynęła (w stosunku do leczonych BFM) na wielkość wydłużenia latencji P300, to miała ona istotnie niekorzystny wpływ na wartość średniej amplitudy tego potencjału. Jednak zarejestrowane w obu tych grupach wartości średniej amplitudy były i tak wyższe od średniej amplitudy tego załamka zmierzonego w grupie kontrolnej, potwierdzając tym samym brak niekorzystnego wpływu leczenia ALL na wartość amplitudy P300. Tak więc zastosowane leczenie, niezależnie od zastosowanego protokołu, miało u nich istotny wpływ na mierzone tą metodą czynności poznawcze, co jest zgodne z obserwacjami Järvelä i wsp. [72].

W tym programie badawczym nie przeprowadzono korelacji neuroobrazowych i neuropsychologicznych z wynikami badań neurofizjologicznych. Będą one tematem innego opracowania. Natomiast wykonane badania neurofizjologiczne miały odpowiedzieć na pytanie o zachowanie integralności funkcjonalnej układu nerwowego. U żadnego pacjenta z grupy własnej nie przekroczono jednak 5% marginesu niezliczonych bodźców odróżniających, co wskazuje na poprawną koncentrację uwagi. Należy podkreślić również fakt, że wszyscy pacjenci realizowali w sposób niezakłócony obowiązek szkolny w zakresie szkoły masowej bądź też po zakończeniu edukacji pracowali i byli w pełni samodzielni.

6. PODSUMOWANIE

Badania neurofizjologiczne pozwalają na obiektywizację sytuacji zdrowotnej pacjentów po zakończonym leczeniu ALL. Ze względu na niewielką inwazyjność (EMG) lub jej całkowity brak (PW) mogą być one wielokrotnie powtarzane, stanowiąc dobry wskaźnik zdrowienia lub postępu choroby, ale przede wszystkim monitorowania odległych następstw niepożądanych. Uzyskuje się dzięki nim odpowiedź na pytanie o występowanie zmian nawet po wielu latach od zakończonego leczenia. Wraz z precyzyjną oceną kliniczną są one kluczem do prawidłowej i adekwatnej indywidualnej oceny możliwości aktywizacji uczniowskiej i zawodowej pacjentów po przebytych leczeniu z powodu ALL. Duża częstość stwierdzanych nieprawidłowości w badaniach neurofizjologicznych wskazuje na konieczność ich monitorowania w dłuższym okresie po zakończeniu leczenia. Choć zazwyczaj nie są one bardzo nasilone, to jednak mogą tłumaczyć mniejszą wydolność psychofizyczną młodzieży wchodzącej w dorosłe życie, która przeżyła w wieku dziecięcym wieloletnie wielolekowe leczenie białaczki.

Stosowane w wielu projektach badawczych kwestionariusze oceniające jakość życia są tutaj również bardzo przydatne. Jednak subtelne dysfunkcje obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego mogą nie zostać przez nie wychwycone, w związku z czym pacjenci ci są wtedy krzywdząco traktowani przez otoczenie jako osoby w pełni psychofizycznie sprawne [170]. Dlatego też szczegółowe badania kliniczne powinny być w miarę wskazań uzupełniane różnymi technikami neurofizjologicznymi, z uwzględnieniem badań potencjałów wywołanych [144].

7. WNIOSKI

1. Stwierdza się wprost proporcjonalną zależność między agresywnością chemioterapii ALL a częstością występowania polineuropatii, natomiast zastosowanie radioterapii nie ma wpływu na częstość jej występowania.
2. We wszystkich zastosowanych programach terapeutycznych najczęściej dominuje polineuropatia czuciowo-ruchowa o charakterze demielinizacyjnym.
3. Neurofizjologiczne następstwa przebytej neuropatii są mocniej wyrażone w badaniu EMG niż ENG.
4. Zmiany parametrów przewodnictwa we włóknach ruchowych badanych nerwów oraz ocenianych parametrów jednostki ruchowej są najbardziej nasilone w grupie leczonej programem NY.
5. Zmiany w badaniu EMG wskazują na obecność silnie wyrażonych procesów naprawczych w mięśniach.
6. Pomimo znacznego stopnia odporności SPWPM na agresywną chemio- i radioterapię u ponad $\frac{2}{3}$ pacjentów leczonych z powodu ALL stwierdza się niewielkiego stopnia zaburzenia parametrów SPWPM.
7. Oceny latencji załamka P100 i N135 są dobrymi, ale mało swoistymi wskaźnikami uszkodzenia drogi wzrokowej w przebiegu białaczki i jej leczenia u dzieci.
8. Badanie somatosensorycznych potencjałów wywołanych umożliwia jednoczesną ocenę rozległości następstw niepożądanych radioterapii ALL w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym.
9. Endogenne potencjały wywołane są przydatne w ocenie zaburzeń poznawczych u pacjentów po zakończonym leczeniu ALL.

8. SPIS TABEL I RYCIN

Tabela 1. Najważniejsze modyfikacje programu BFM.....	26
Tabela 2. Najważniejsze modyfikacje programu New York	27
Tabela 3. Wartości normatywne przewodnictwa ruchowego i czuciowego	29
Tabela 4. Wartości normatywne parametrów pojedynczej jednostki ruchowej ...	29
Tabela 5. Własne normy latencji i interlatencji między załawkami SPWPM	30
Tabela 6. Normy latencji i interlatencji między załawkami SPWPM (według Chiappy i wsp.)	30
Tabela 7. Normy interlatencji między załawkami SPWPM rekomendowane przez IFCN.....	30
Tabela 8. Własne wartości normatywne WPW.....	31
Tabela 9. Własne wartości normatywne SSPW	32
Tabela 10. Własne wartości normatywne potencjału P300.....	33
Tabela 11. Wiek zachorowania i kontroli w grupach leczonych.....	37
Tabela 12. Test porównania parami średniego wieku zachorowania	37
Tabela 13. Średni wiek zachorowania i kontroli pacjentów z radioterapią i bez ..	39
Tabela 14. Rozkład płci pacjentów z ALL i grupy kontrolnej	39
Tabela 15. Rozkład płci pacjentów w poszczególnych grupach.....	40
Tabela 16. Test porównania parami rozkładu płci w poszczególnych grupach	40
Tabela 17. Rozkład płci pacjentów leczonych z radioterapią i bez	40
Tabela 18. Częstość występowania polineuropatii w przebiegu leczenia białaczki ...	41
Tabela 19. Częstość występowania klinicznych objawów polineuropatii w badaniu kontrolnym	42
Tabela 20. Test porównania parami częstości osłabienia siły mięśniowej w badaniu kontrolnym	42
Tabela 21. Analiza wariancji nasilenia zmian siły mięśniowej.....	43
Tabela 22. Test porównania parami średniej siły mięśniowej w badaniu kontrolnym ...	43
Tabela 23. Test porównania parami częstości występowania zaników mięśniowych...	44
Tabela 24. Analiza statystyczna częstości występowania hipo-/arefleksji w badaniu kontrolnym	44
Tabela 25. Częstość występowania objawów polineuropatii u leczonych z radioterapią i bez w czasie leczenia i w badaniu kontrolnym	45
Tabela 26. Średnia siła mięśniowa w grupach z radioterapią i bez.....	45
Tabela 27. Elektrofizjologiczna charakterystyka neuropatii	46
Tabela 28. Charakterystyka zmian neurograficznych u leczonych	46

Tabela 29. Test porównania parami częstości zmian demielinizacyjnych.....	47
Tabela 30. Częstość występowania zmian parametrów przewodnictwa we włóknach ruchowych nerwu pośrodkowego	48
Tabela 31. Analiza uśrednionych wartości parametrów przewodnictwa we włóknach ruchowych nerwu pośrodkowego	48
Tabela 32. Analiza statystyczna parametrów przewodzenia we włóknach ruchowych nerwu pośrodkowego w grupie ALL i kontrolnej	49
Tabela 33. Analiza statystyczna uśrednionych parametrów przewodnictwa ruchowego w nerwie pośrodkowym w grupach badanych	49
Tabela 34. Częstość zmian parametrów przewodzenia ruchowego w nerwie pośrodkowym w grupach z radioterapią i bez	50
Tabela 35. Analiza statystyczna uśrednionych parametrów przewodnictwa ruchowego w nerwie pośrodkowym w grupach z radioterapią i bez....	51
Tabela 36. Test porównania parami latencji końcowej CMAP w nerwie pośrodkowym.....	51
Tabela 37. Test porównania parami amplitudy CMAP w nerwie pośrodkowym	51
Tabela 38. Test porównania parami MCV w nerwie pośrodkowym.....	52
Tabela 39. Test porównania parami latencji fali F w nerwie pośrodkowym	52
Tabela 40. Analiza częstości występowania zmian parametrów przewodnictwa we włóknach ruchowych nerwu piszczelowego	53
Tabela 41. Analiza uśrednionych parametrów przewodzenia w grupie ALL i kontrolnej	54
Tabela 42. Analiza uśrednionych wartości parametrów nerwu piszczelowego	54
Tabela 43. Częstość zmian parametrów przewodzenia ruchowego w nerwie piszczelowym w grupach z radioterapią i bez	54
Tabela 44. Różnice uśrednionych parametrów przewodzenia w grupach z radioterapią i bez.....	55
Tabela 45. Test porównania parami latencji CMAP w nerwie piszczelowym.....	55
Tabela 46. Test porównania parami amplitudy CMAP w nerwie piszczelowym	56
Tabela 47. Test porównania parami MCV w nerwie piszczelowym.....	56
Tabela 48. Test porównania parami latencji fali F w nerwie piszczelowym	56
Tabela 49. Częstość występowania zmian parametrów przewodnictwa we włóknach ruchowych nerwu strzałkowego	57
Tabela 50. Różnice uśrednionych parametrów przewodzenia w grupie ALL i kontrolnej	57
Tabela 51. Średnie wartości parametrów przewodnictwa ruchowego w nerwie strzałkowym	58
Tabela 52. Częstość zmian parametrów przewodzenia ruchowego w nerwie strzałkowym	58
Tabela 53. Różnice uśrednionych parametrów przewodzenia w grupach z radioterapią i bez.....	58
Tabela 54. Test porównania parami latencji CMAP w nerwie strzałkowym	59
Tabela 55. Test porównania parami amplitudy CMAP w nerwie strzałkowym.....	60
Tabela 56. Test porównania parami MCV w nerwie strzałkowym	60
Tabela 57. Test porównania parami latencji fali F w nerwie strzałkowym.....	61

Tabela 58. Częstość występowania zmian parametrów przewodnictwa we włóknach czuciowych nerwu pośrodkowego.....	61
Tabela 59. Różnice uśrednionych parametrów przewodzenia w grupie ALL i kontrolnej.....	62
Tabela 60. Średnie wartości parametrów nerwu pośrodkowego.....	62
Tabela 61. Częstość zmian parametrów przewodzenia czuciowego w nerwie pośrodkowym.....	63
Tabela 62. Różnice uśrednionych parametrów przewodzenia w grupach z radioterapią i bez.....	63
Tabela 63. Test porównania parami latencji we włóknach czuciowych nerwu pośrodkowego.....	64
Tabela 64. Test porównania parami amplitudy SNAP we włóknach czuciowych nerwu pośrodkowego.....	64
Tabela 65. Test porównania parami SCV we włóknach czuciowych nerwu pośrodkowego.....	65
Tabela 66. Analiza częstości występowania zmian parametrów przewodnictwa we włóknach czuciowych nerwu łydkowego.....	65
Tabela 67. Różnice uśrednionych parametrów przewodzenia w grupie ALL i kontrolnej.....	66
Tabela 68. Średnie wartości parametrów nerwu łydkowego.....	66
Tabela 69. Częstość zmian parametrów przewodzenia czuciowego w nerwie łydkowym.....	67
Tabela 70. Różnice uśrednionych parametrów przewodzenia w grupach z radioterapią i bez.....	67
Tabela 71. Test porównania parami latencji we włóknach czuciowych nerwu łydkowego.....	67
Tabela 72. Test porównania parami amplitudy SNAP we włóknach czuciowych nerwu łydkowego.....	68
Tabela 73. Test porównania parami SCV we włóknach czuciowych nerwu łydkowego.....	68
Tabela 74. Różnice uśrednionych parametrów MUAP mięśnia piszczelowego przedniego w grupie ALL i kontrolnej.....	69
Tabela 75. Częstość występowania zmian parametrów pojedynczych jednostek ruchowych w mięśniu piszczelowym przednim.....	70
Tabela 76. Średnie wartości parametrów MUAP mięśnia piszczelowego przedniego.....	70
Tabela 77. Częstość zmian parametrów MUAP mięśnia piszczelowego przedniego u leczonych z radioterapią i bez.....	71
Tabela 78. Różnice uśrednionych parametrów MUAP mięśnia piszczelowego przedniego w grupach z radioterapią i bez.....	71
Tabela 79. Test porównania parami średniej amplitudy MUAP mięśnia piszczelowego przedniego.....	71
Tabela 80. Test porównania parami średniego czasu trwania MUAP mięśnia piszczelowego przedniego.....	72
Tabela 81. Test porównania parami średniego pola MUAP mięśnia piszczelowego przedniego.....	72

Tabela 82.	Test porównania parami średniej wielofazowości MUAP mięśnia piszczelowego przedniego	72
Tabela 83.	Różnice uśrednionych parametrów MUAP mięśnia obszernego uda bocznego w grupie ALL i kontrolnej	74
Tabela 84.	Analiza częstości występowania zmian parametrów pojedynczych jednostek ruchowych w mięśniu obszernym uda bocznym	75
Tabela 85.	Średnie wartości parametrów MUAP mięśnia obszernego uda bocznego	76
Tabela 86.	Częstość zmian parametrów MUAP mięśnia obszernego uda bocznego	76
Tabela 87.	Różnice średnich parametrów MUAP mięśnia obszernego uda bocznego w grupach z radioterapią i bez	76
Tabela 88.	Porównanie parami średniej amplitudy MUAP mięśnia obszernego uda bocznego	77
Tabela 89.	Test porównania parami średniego czasu trwania MUAP mięśnia obszernego uda bocznego	77
Tabela 90.	Test porównania parami średniego pola MUAP mięśnia obszernego uda bocznego	77
Tabela 91.	Test porównania parami średniej wielofazowości MUAP mięśnia obszernego uda bocznego	78
Tabela 92.	Różnice uśrednionych parametrów MUAP mięśnia międzykostnego I w grupie ALL i kontrolnej	80
Tabela 93.	Częstość występowania zmian parametrów pojedynczych jednostek ruchowych w mięśniu międzykostnym I	81
Tabela 94.	Średnie wartości parametrów MUAP mięśnia międzykostnego I	81
Tabela 95.	Częstość zmian parametrów MUAP mięśnia międzykostnego I	82
Tabela 96.	Różnice uśrednionych parametrów MUAP mięśnia międzykostnego I w grupach z radioterapią i bez	82
Tabela 97.	Test porównania parami średniej amplitudy MUAP mięśnia międzykostnego I	82
Tabela 98.	Test porównania parami średniego czasu trwania MUAP mięśnia międzykostnego I	83
Tabela 99.	Test porównania parami średniego pola MUAP mięśnia międzykostnego I	83
Tabela 100.	Test porównania parami średniej wielofazowości MUAP mięśnia międzykostnego I	83
Tabela 101.	Charakterystyka latencji i interlatencji SPWPM u leczonych z powodu ALL	86
Tabela 102.	Częstość występowania zmian parametrów SPWPM	86
Tabela 103.	Średnie wartości latencji załamek SPWPM	87
Tabela 104.	Średnie wartości interlatencji SPWPM	87
Tabela 105.	Test porównania parami średniej latencji załamka I	88
Tabela 106.	Test porównania parami średniej latencji załamka III	88
Tabela 107.	Test porównania parami średniej latencji załamka V	89
Tabela 108.	Test porównania parami średniej interlatencji I-III	89
Tabela 109.	Test porównania parami średniej interlatencji III-V	89
Tabela 110.	Test porównania parami średniej interlatencji I-V	90

Tabela 111. Częstość zmian parametrów SPWPM z radioterapią i bez.....	91
Tabela 112. Porównanie średnich wartości parametrów SPWPM z radioterapią i bez.....	92
Tabela 113. Charakterystyka parametrów WPW u leczonych z powodu ALL.....	93
Tabela 114. Analiza częstości zmian parametrów WPW.....	93
Tabela 115. Charakterystyka parametrów WPW.....	94
Tabela 116. Test porównania parami średniej latencji załamka N70.....	94
Tabela 117. Test porównania parami średniej latencji załamka P100.....	94
Tabela 118. Test porównania parami średniej amplitudy załamka P100.....	95
Tabela 119. Test porównania parami średniej latencji załamka N135.....	96
Tabela 120. Analiza częstości zmian parametrów WPW u leczonych z radioterapią i bez.....	97
Tabela 121. Analiza średnich parametrów WPW w grupach z radioterapią i bez....	97
Tabela 122. Charakterystyka parametrów SSPW u leczonych z powodu ALL.....	99
Tabela 123. Analiza częstości zmian parametrów SSPW.....	100
Tabela 124. Częstość zmian SSPW w grupach leczonych.....	100
Tabela 125. Tabela przekrojów statystyk opisowych SSPW.....	101
Tabela 126. Test porównania parami średniej latencji załamka N9.....	102
Tabela 127. Test porównania parami średniej amplitudy załamka N9.....	102
Tabela 128. Test porównania parami średniej latencji załamka N13.....	102
Tabela 129. Test porównania parami średniej amplitudy załamka N13.....	102
Tabela 130. Test porównania parami średniej latencji załamka P14.....	103
Tabela 131. Test porównania parami średniej amplitudy załamka P14.....	103
Tabela 132. Test porównania parami średniej latencji załamka N18.....	103
Tabela 133. Test porównania parami średniej amplitudy załamka N18.....	103
Tabela 134. Test porównania parami średniej latencji załamka N20.....	104
Tabela 135. Test porównania parami średniej amplitudy załamka N20.....	104
Tabela 136. Test porównania parami średniej latencji załamka P25.....	105
Tabela 137. Test porównania parami średniej amplitudy załamka P25.....	105
Tabela 138. Test porównania parami średniego PCT.....	106
Tabela 139. Test porównania parami średniego CCT.....	106
Tabela 140. Częstość zmian parametrów SSPW u leczonych z radioterapią i bez	107
Tabela 141. Analiza średnich parametrów SSPW w grupach z radioterapią i bez	108
Tabela 142. Charakterystyka parametrów P300 u leczonych z powodu ALL.....	108
Tabela 143. Częstość zmian parametrów P300 w grupach leczonych.....	109
Tabela 144. Analiza średnich parametrów P300.....	109
Tabela 145. Test porównania parami średniej latencji P300.....	110
Tabela 146. Test porównania parami średniej amplitudy P300.....	110
Tabela 147. Test porównania parami średniego czasu reakcji.....	111
Tabela 148. Częstość zmian parametrów P300 u leczonych z radioterapią i bez...	111
Tabela 149. Uśrednione parametry P300 u leczonych z radioterapią i bez.....	111

Rycina 1. Wiek zachorowania dzieci na ALL	38
Rycina 2. Wiek kontroli pacjentów z ALL.....	38
Rycina 3. Średnia siła mięśniowa	43
Rycina 4. Latencja końcowa CMAP w nerwie pośrodkowym	50
Rycina 5. Amplituda CMAP w nerwie piszczelowym.....	53
Rycina 6. MCV w nerwie piszczelowym.....	55
Rycina 7. Latencja końcowa CMAP w nerwie strzałkowym.....	59
Rycina 8. Amplituda CMAP w nerwie strzałkowym.....	60
Rycina 9. Amplituda SNAP w nerwie pośrodkowym.....	63
Rycina 10. SCV w nerwie pośrodkowym	64
Rycina 11. Amplituda SNAP w nerwie łydkowym.....	68
Rycina 12. Amplituda MUAP mięśnia piszczelowego przedniego	73
Rycina 13. Czas trwania MUAP mięśnia piszczelowego przedniego	73
Rycina 14. Pole MUAP mięśnia piszczelowego przedniego	74
Rycina 15. Amplituda MUAP mięśnia obszernego uda bocznego	78
Rycina 16. Czas trwania MUAP mięśnia obszernego uda bocznego	79
Rycina 17. Pole MUAP mięśnia obszernego uda bocznego	79
Rycina 18. Wielofazowość MUAP mięśnia obszernego uda bocznego.....	80
Rycina 19. Amplituda MUAP mięśnia międzykostnego I	84
Rycina 20. Czas trwania MUAP mięśnia międzykostnego I	84
Rycina 21. Pole MUAP mięśnia międzykostnego I.....	85
Rycina 22. Latencja załamka I.....	88
Rycina 23. Interlatencja I–III	90
Rycina 24. Interlatencja I–V	91
Rycina 25. Latencja P100	95
Rycina 26. Amplituda P100	96
Rycina 27. Latencja N135.....	98
Rycina 28. Amplituda N18.....	104
Rycina 29. Latencja N20.....	105
Rycina 30. Latencja P300	112
Rycina 31. Czas reakcji.....	112

ANEKS

SZCZEGÓŁOWE OBLICZENIA PARAMETRÓW KLINICZNYCH
I NEUROFIZJOLOGICZNYCH

Tabela 150

Przekroje statystyk opisowych – siła

Grupa	Średnia	Odch. std.	Minimum	Maksimum	Q25	Mediana	Q75
NY	4,79	0,42	3,8	5,0	5,0	5,0	5,0
sBFM	4,94	0,25	3,4	5,0	5,0	5,0	5,0
BFM95	4,93	0,21	4,0	5,0	5,0	5,0	5,0

Tabela 151

Przekroje statystyk opisowych nerwu pośrodkowego

Latencja końcowa							
Grupa	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch. std.	Q25	Mediana	Q75
NY	0,6536	0,3333	1,3500	0,1739	0,5570	0,6333	0,7000
sBFM	0,6071	0,3700	2,5428	0,3458	0,5000	0,5406	0,6000
BFM95	0,5839	0,2777	0,9111	0,1172	0,5000	0,5800	0,6666
Kontrola	0,4887	0,2750	0,6600	0,0956	0,4307	0,5000	0,5500
Amplituda							
NY	9,5444	2,1	21,3	3,5426	7,60	9,10	11,60
sBFM	10,1078	3,7	16,8	3,1316	8,15	10,15	11,90
BFM95	9,0840	2,4	19,4	3,0060	6,80	8,95	11,00
Kontrola	9,3257	3,7	18,5	2,9415	7,30	9,00	11,40

Latencja końcowa							
Grupa	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch. std.	Q25	Mediana	Q75
MCV							
NY	57,7614	15,2	75,0	9,2601	53,25	58,05	63,00
sBFM	59,9625	12,8	72,6	7,7281	57,45	61,10	63,85
BFM95	58,9113	44,7	75,0	5,5454	55,10	59,25	62,20
Kontrola	57,6000	47,2	66,7	5,8834	51,70	58,10	61,90
Latencja fali F							
NY	19,7714	15,1	25,9	2,9188	17,80	19,70	21,50
sBFM	19,9548	14,6	27,9	2,3781	18,30	20,00	21,30
BFM95	19,4314	9,0	27,9	2,7110	17,80	19,55	20,80
Kontrola	19,6760	14,6	25,4	3,0236	17,20	20,60	21,80

Tabela 152

Przekroje statystyk opisowych nerwu piszczelowego

Latencja końcowa							
Grupa	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch. std.	Q25	Mediana	Q75
NY	0,4989	0,3500	0,7200	0,1193	0,4111	0,4750	0,5888
sBFM	0,4663	0,3666	0,8470	0,1600	0,3832	0,4100	0,4650
BFM95	0,4366	0,2777	0,7571	0,0949	0,3700	0,4056	0,4875
Kontrola	0,4561	0,3125	0,6666	0,1025	0,3800	0,4210	0,5200
Amplituda							
NY	7,5	1,8	12,2	3,0	6,0	7,6	9,4
sBFM	9,5	3,1	18,4	5,2	6,4	8,5	12,5
BFM95	9,2	4,2	16,8	2,7	6,7	9,3	11,1
Kontrola	11,5	5,8	26,2	4,1	8,5	10,4	14,1
MCV							
NY	48,5	39,3	59,1	5,7	46,9	48,8	50,5
sBFM	48,8	44,8	53,0	2,8	46,3	49,7	50,5
BFM95	52,0	38,2	68,7	5,9	47,7	51,5	55,9
Kontrola	52,2	45,2	69,0	4,7	48,9	51,6	54,3

Latencja końcowa							
Grupa	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch. std.	Q25	Mediana	Q75
Latencja fali F							
NY	31,2	11,3	44,2	9,3	26,7	30,0	37,9
sBFM	30,8	13,7	42,8	11,4	19,2	34,7	42,3
BFM95	32,3	15,7	51,1	5,8	29,7	31,8	35,6
Kontrola	29,8	17,1	48,8	10,4	20,3	28,3	37,1

Tabela 153

Przekroje statystyk opisowych nerwu strzałkowego

Latencja końcowa							
Grupa	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch. std.	Q25	Mediana	Q75
NY	0,5565	0,3666	0,9000	0,1229	0,4678	0,5300	0,6335
sBFM	0,5685	0,3800	2,5176	0,2589	0,4775	0,5285	0,5877
BFM95	0,5602	0,3244	1,0166	0,1166	0,4800	0,5441	0,6166
Kontrola	0,4836	0,3500	0,6800	0,0833	0,4166	0,4666	0,5454
Amplituda							
NY	4,1	0,4	10,0	2,1	3,1	3,6	5,1
sBFM	5,3	0,4	10,7	2,2	3,9	4,8	6,9
BFM95	4,1	0,9	11,8	1,9	2,8	6,7	4,9
Kontrola	5,1	2,2	11,8	2,2	3,5	4,5	6,0
MCV							
NY	50,4	36,8	68,7	5,3	48,0	50,0	53,1
sBFM	51,9	43,1	64,4	4,5	49,2	51,5	54,5
BFM95	52,7	35,2	69,2	5,0	50,0	52,0	55,3
Kontrola	51,5	41,0	61,3	4,9	48,0	50,8	55,0
Latencja fali F							
NY	30,0	16,7	48,6	9,7	19,3	28,3	37,4
sBFM	34,3	13,7	46,3	8,1	32,5	36,6	39,9
BFM95	31,5	15,2	47,1	7,9	26,6	32,7	37,8
Kontrola	29,8	15,6	47,0	8,7	23,5	28,0	35,8

Tabela 154

Przekroje statystyk opisowych włókien czuciowych nerwu pośrodkowego

Latencja							
Grupa	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch. std.	Q25	Mediana	Q75
NY	0,2455	0,2066	0,2842	0,0221	0,2272	0,2476	0,2631
sBFM	0,2385	0,1833	0,5000	0,0425	0,2153	0,2307	0,2500
BFM95	0,2483	0,1750	0,5400	0,0397	0,2272	0,2408	0,2636
Kontrola	0,2274	0,1916	0,2846	0,0239	0,2095	0,2230	0,2427
Amplituda							
NY	15,4	3,9	58,0	9,3	11,0	13,0	16,0
sBFM	20,4	10,0	42,0	7,8	14,0	20,0	24,0
BFM95	20,5	8,8	47,0	8,2	14,0	20,0	25,0
Kontrola	26,8	11,0	80,0	16,7	16,5	20,0	36,0
SCV							
NY	53,3	44,2	67,2	5,8	50,0	53,8	56,7
sBFM	55,9	43,3	67,0	5,7	51,9	56,5	60,4
BFM95	52,8	38,5	75,9	6,0	48,2	52,9	56,8
Kontrola	57,8	45,5	70,0	6,9	52,3	56,4	64,3

Tabela 155

Przekroje statystyk opisowych włókien czuciowych nerwu łydkowego

Latencja							
Grupa	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch. std.	Q25	Mediana	Q75
NY	0,2533	0,2000	0,7545	0,0809	0,2240	0,2400	0,2555
sBFM	0,2454	0,2000	0,3142	0,0237	0,2266	0,2444	0,2631
BFM95	0,2448	0,1822	0,5500	0,0436	0,2200	0,2363	0,2600
Kontrola	0,2423	0,1785	0,3000	0,0247	0,2293	0,2415	0,2558
Amplituda							
NY	18,8911	7,2	74,0	10,9	12,0	15,0	24,0
sBFM	22,4714	9,2	67,0	9,8	16,0	20,0	26,0
BFM95	22,6438	5,3	52,0	10,1	15,0	21,0	29,0
Kontrola	26,0000	11,0	61,0	12,0	17,0	23,0	33,5

Latencja							
Grupa	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch. std.	Q25	Mediana	Q75
SCV							
NY	55,7	17,7	87,0	9,6	52,2	56,3	59,1
sBFM	55,1	42,0	78,5	6,8	50,0	65,8	59,4
BFM95	55,8	39,3	81,9	6,8	50,3	54,4	60,2
Kontrola	55,8	45,7	72,2	6,4	51,5	54,0	59,3

Tabela 156

Przekroje statystyk opisowych MUAP badanych mięśni

Mięsień piszczelowy przedni					
Zmienna	Ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch. std.
Amplituda	240	889,346	308,000	4149,000	536,187
Czas trwania	240	10,922	6,7000	21,500	2,092
Pole	240	1396,646	349,000	7596,000	1068,978
Polifazja	240	14,454	0,0000	46,000	9,923
Mięsień obszerny uda boczny					
Amplituda	210	915,0	433,0	7865,0	587,6
Czas trwania	210	11,5	7,2	19,4	1,9
Pole	210	1356,1	416,0	4109,0	624,9
Polifazja	210	9,4	0,0	41,0	7,9
Mięsień międzykostny I					
Amplituda	211	900,1	398,0	4721,0	497,1
Czas trwania	211	9,2	5,9	23,7	1,9
Pole	211	1163,6	391,0	7359,0	889,5
Polifazja	211	12,8	0,0	61,0	9,9

Tabela 157

Charakterystyka neurofizjologiczna MUAP badanych mięśni

Mięsień piszczelowy przedni													
Grupa	Ważnych	Amplituda Średnie	Amplituda Minimum	Amplituda Maksimum	Czas trwania Średni	Czas trwania Minimum	Czas trwania Maksimum	Pole Średnie	Pole Minimum	Pole Maksimum	Polifazja Średnie	Polifazja Minimum	Polifazja Maksimum
NY	45	1440,7	468	4149	12,7	8,7	21,5	2509,8	700	7596	11,4	3	46
sBFM	63	856,1	436	3324	11,0	7,9	15,6	1278,0	543	6092	8,2	0	37
BFM95	105	786,6	308	1820	10,6	6,8	15,1	1162,5	349	3331	10,0	0	41
Kontrola	27	536,4	321	695	9,1	6,7	11,0	728,5	362	1211	10,2	0	36
Mięsień obszerny uda boczny													
NY	42	1177,1	433	2401	12,4	8,0	19,0	1949,5	609	4109	11,9	0	32
sBFM	61	898,2	498	1695	11,8	8,0	19,0	1369,1	532	2975	10,3	0	41
BFM95	99	841,3	456	7865	11,1	8,0	16,0	1147,9	416	2227	7,9	0	27
Kontrola	8	579,0	489	897	9,4	7,0	13,0	719,1	562	1207	6,9	0	21
Mięsień międzykostny I													
NY	42	1326,9	398	4721	10,3	5,9	23,7	1934,7	391	7359	15,7	0	61
sBFM	62	875,3	532	2979	9,2	6,0	13,7	1104,0	539	6065	11,4	0	38
BFM95	101	757,2	477	1331	8,7	6,1	13,2	910,3	522	2115	12,2	0	38
Kontrola	6	575,0	449	720	8,2	5,9	10,8	644,0	413	865	18,0	5	46

Tabela 158

Przekroje statystyk opisowych SPWPM

Zmienna	Ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Dolny kwartyl	Górny kwartyl	Odch. std.
I	202	1,6	0,8	4,3	1,3	1,9	0,5
III	202	3,9	2,5	6,8	3,5	4,1	0,5
V	202	6,1	4,7	8,3	5,8	6,3	0,6
I–III	202	2,2	0,9	3,4	1,9	2,5	0,4
III–V	202	2,3	1,0	4,0	2,0	2,7	0,5
I–V	202	4,5	3,0	6,3	4,1	5,0	0,6

Tabela 159

Przekroje statystyk opisowych WPW

Zmienna	Ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Dolny kwartył	Górny kwartył	Odch. std.
Latencja N70	198	70,1	50,3	99,2	65,5	73,0	7,1
Amplituda N70	198	3,3	0,1	12,3	1,6	4,5	2,5
Latencja P100	198	105,5	89,5	145,5	99,8	108,8	9,0
Amplituda P100	198	11,3	1,3	41,4	6,9	14,3	6,3
Latencja N135	198	149,3	123,8	201,3	138,8	157,0	15,1
Amplituda N135	198	3,1	0,2	20,2	1,2	4,4	2,7

Tabela 160

Przekroje statystyk opisowych SSPW

Zmienna	Ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Dolny kwartył	Górny kwartył	Odch. std.
Latencja N9	194	9,01	6,75	12,1	8,43	9,55	0,93
Amplituda N9	194	6,33	0,73	15,8	4,29	8,36	2,96
Latencja N13	194	11,94	8,68	14,9	11,1	12,7	1,17
Amplituda N13	194	2,76	0,03	20,8	1,24	3,44	2,58
Latencja P14	194	13,5	10,1	18,8	12,8	14,3	1,37
Amplituda P14	194	1,91	0,01	21,6	0,51	2,5	2,26
Latencja N18	194	16,74	12,4	20,9	15,9	17,7	1,43
Amplituda N18	194	3,46	0,02	12,8	1,74	4,82	2,37
Latencja N20	194	18,01	15,4	23,1	17,0	18,8	1,34
Amplituda N20	194	1,81	0,02	8,0	0,75	2,6	1,47
Latencja P25	194	21,63	17,8	26,1	20,1	23,1	1,82
Amplituda P25	194	3,9	0,07	17,0	2,15	5,06	2,61
PCT	194	2,9	0,93	5,82	2,47	3,30	0,75
CCT	194	6,06	2,8	11,1	5,40	6,50	1,2

Przekroje statystyk opisowych P300

Zmienna	Ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Dolny kwartyl	Górny kwartyl	Odch. std.
Latencja	164	325,65	222,0	409,0	303,5	347,0	32,99
Amplituda	164	11,32	0,6	42,0	7,0	14,45	6,47
Czas reakcji	163	429,7	228,0	837,0	336,0	500,0	116,1

STRESZCZENIE

Wprowadzenie

Nowoczesne programy leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) umożliwiły wyleczenie wysokiego odsetka dzieci. Długoletnie przeżycia pacjentów chorujących w wieku dziecięcym na ALL zachęcają do poznania jakości ich życia, w tym również łagodnych, często ukrytych, ograniczeń ich aktywności psychofizycznej. Farmakoterapia groźnych dla życia chorób wymusza niejednokrotnie trudne merytorycznie i emocjonalnie balansowanie między niepożądanymi objawami toksycznymi stosowanych leków a korzyściami terapeutycznymi wynikającymi z ich zastosowania. Nowoczesne chemioterapeutyki używane w leczeniu ALL cechują się wysoką skutecznością, jednak ich stosowanie obarczone jest niejednokrotnie wieloma powikłaniami ogólnoustrojowymi, w tym również ze strony układu nerwowego. Polineuropatia obwodowa jest jednym z częściej spotykanych objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem wielu chemioterapeutyków. Wśród objawów ośrodkowych największy niepokój wzbudzają objawy udaropodobne, encefalopatia oraz uszkodzenie nerwów czaszkowych. Z kolei zajęcie układu węgetatywnego może prowadzić do niedrożności porażennej jelit, zaparć czy też hipotonii ortostatycznej, a także zaburzeń rytmu serca. Aby uniknąć trwałych następstw leczenia, powikłania w zakresie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego w czasie leczenia ALL wymagają szybkiej diagnozy i leczenia. Pomimo szeroko zakrojonych badań mechanizmy powstawania większości niepożądanych następstw terapii lekami przeciwnowotworowymi pozostają niejasne. Niekiedy niezbyt nasilone następstwa kliniczne i neurofizjologiczne w obwodowym układzie nerwowym oraz mięśniach są obserwowane nawet wiele lat po zakończeniu leczenia. Badania neurofizjologiczne cechują się dużą przydatnością w diagnostyce tych ośrodkowych i obwodowych następstw. Najlepiej poznano wpływ leczenia ALL na obraz badania elektroencefalograficznego. Mniej znane są natomiast wpływ ALL i jej leczenia na parametry badania elektroneurograficznego, elektromiograficznego, a także potencjałów wywołanych egzogennych, a szczególnie endogennych.

Cel pracy

Celem tej pracy była ocena kliniczna objawów zajęcia obwodowego układu nerwowego i mięśni u pacjentów po zakończonym leczeniu ALL, a także analiza elektroneurograficzna włókien czuciowych i ruchowych wybranych nerwów obwodowych oraz elektromiograficzna ocena mięśni u pacjentów po zakończonym leczeniu ALL. W celu określenia neurofizjologicznych następstw przebytej ALL i jej leczenia w OUN przeprowadzono badanie egzo- i endogennych potencjałów wywołanych. Wśród egzogennych potencjałów wywołanych były potencjały słuchowe pnia mózgu, wzrokowe i somatosensoryczne. W celu oceny procesów poznawczych wykonano badanie endogennych potencjałów P300. Analiza kliniczna i elektrofizjologiczna miała na celu:

- określenie częstości występowania klinicznych objawów polineuropatii u pacjentów poddanych badaniu kontrolnemu po zakończeniu leczenia;
- ocenę elektroneurograficzną włókien ruchowych i czuciowych wybranych nerwów obwodowych;
- wykazanie zmian w badaniu elektromiograficznym z uwzględnieniem ich rozległości i ocenę procesów odnerwienia i reinerwacji w mięśniach oraz
- potwierdzenie obecności i zakresu zmian parametrów załamek potencjałów egzogennych, a także
- ocenę funkcji poznawczych i możliwości przetwarzania informacji w badaniach potencjałów endogennych.

Material i metody

Badaniami objęto pacjentów, u których zakończono leczenie ALL. Badana grupa składała się z 215 osób w wieku 4,1–28,4 roku. Wiek dzieci w czasie rozpoczęcia chemioterapii wynosił od jednego roku do 18 lat, natomiast wiek kontroli $14,1 \pm 5,3$ roku, a czas, jaki upłynął od zakończenia leczenia do podjęcia badań, wynosił od 0,3 do 20,9 roku. Pacjentów podzielono na 3 grupy w zależności od stosowanych protokołów leczniczych. U 45 chorych były to zmodyfikowane programy New York (NY). Kolejnych 64 dzieci było leczonych starszymi zmodyfikowanymi programami BFM (sBFM), to jest BFM81, 83, 86 i 87, u których podobnie jak w programie NY oprócz chemioterapii stosowano profilaktyczną i/lub leczniczą radioterapię OUN. U 106 dzieci w leczeniu ALL zastosowano program BFM95, bez radioterapii. W czasie badań kontrolnych u pacjentów przeprowadzono szczegółowe badanie neurologiczne. Zgodnie z obowiązującymi standardami wykonano również badania neurofizjologiczne: elektroneurograficzne (ENG), elektromiograficzne (EMG), potencjałów wywołanych egzogennych (słuchowych – SPWPM, wzrokowych – WPW i somatosensorycznych – SSPW), a także endogennych P300. Badania ENG i EMG przeprowadzono u 215 osób, wykonano także 167 badań SPWPM. WPW zbadano u 166, natomiast SSPW u 165 pacjentów. Endogenne potencjały wykonano u 136 osób. Uzyskane parametry badań neurofizjologicznych porównano przy użyciu analizy statystycznej w grupach: ALL (NY+sBFM+BFM95), NY, sBFM, BFM95, a także w grupie z radioterapią (NY+sBFM) z normami własnymi.

Wyniki

Dzieci leczone sBFM zachorowały na ALL najwcześniej ($4,4 \pm 2,8$ roku), a poddane zostały badaniu kontrolnemu najpóźniej ($18,3 \pm 4,1$ roku). W tej grupie średni czas od zachorowania do kontroli był najdłuższy, natomiast różnica między średnim wiekiem zachorowania a średnim wiekiem kontroli była najmniejsza w grupie leczonych BFM95. W grupach z radioterapią i bez wiek zachorowania był podobny, natomiast pacjenci z radioterapią byli w chwili kontroli istotnie starsi, również czas, jaki upłynął od zachorowania do kontroli, był w tej grupie niemal dwukrotnie dłuższy (różnica istotna statystycznie). W grupie pacjentów leczonych programami NY w przebiegu terapii ALL objawy kliniczne polineuropatii obserwowano u 57,77% dzieci, natomiast w czasie badania kontrolnego u 68,9% pacjentów i występowały one u nich najczęściej. Z kolei w grupie pacjentów leczonych sBFM w przebiegu leczenia polineuropatię stwierdzono u 35,94% dzieci, a w badaniu kontrolnym u 32,2% pacjentów. W grupie pacjentów leczonych programem BFM95 w przebiegu leczenia objawy polineuropatii obserwowano u 50% dzieci, natomiast w czasie badania kontrolnego u 58,0% pacjentów. Nie stwierdzono częstszego występowania polineuropatii u leczonych radioterapią w czasie leczenia ALL ani w czasie badania kontrolnego. Różnica częstości występowania zaburzeń siły mięśniowej, osłabienia lub braku odruchów ścięgniowych, a także zaników mięśniowych nie różniła się w tych dwóch grupach (z radioterapią i bez) istotnie statystycznie.

W grupie pacjentów leczonych programami NY w czasie badania kontrolnego u 97,78% badanych zarejestrowano zmiany w badaniach ENG i EMG. W badaniu neurograficznym nieprawidłowe wartości przewodzenia wystąpiły u 84,44% pacjentów leczonych tym programem, a w badaniu EMG zmiany zanotowano u 93,33% badanych. W grupie pacjentów leczonych sBFM w badaniu kontrolnym u 90,63% badanych stwierdzono zmiany w ENG i EMG. Elektrofizjologiczne następstwa przebytej polineuropatii w ENG wykazano u 87,5%, a w badaniu EMG u 59,4% pacjentów. Z kolei u 89,63% leczonych programem BFM95 w czasie badania kontrolnego stwierdzono zmiany w badaniach neurofizjologicznych (ENG i EMG). U 86,79% zarejestrowano zmiany w ENG, a u 72,64% pacjentów w EMG. We wszystkich grupach dominowała neuropatia czuciowo-ruchowa o charakterze demielinizacyjnym i demielinizacyjno-aksonalnym. Tak więc typ zastosowanego leczenia nie wpłynął istotnie na rodzaj uszkodzenia nerwów obwodowych. We wszystkich grupach w badaniu EMG stwierdzono cechy neuropatycznego uszkodzenia mięśni w stadium reinerwacji. Najczęściej i najsilniej wyrażone były w grupie leczonych programem NY.

Uśrednione latencje załamek SPWPM w grupie białaczkowej nie różniły się istotnie od grupy kontrolnej, natomiast wszystkie uśrednione interlatencje u leczonych z powodu ALL były wydłużone, w tym istotnie I–III i I–V. Nie obserwowano niekorzystnego wpływu radioterapii na częstość i nasilenie zmian poszczególnych załamek SPWPM. W grupie NY u 68,57% zarejestrowano zmiany w zakresie latencji i interlatencji załamek. Uśrednione latencje załamek były u nich prawidłowe, a interlatencje wydłużone. W grupie pacjentów leczonych programami sBFM nieprawidłowe wartości latencji i interlatencji uzyskano u 61,7% pacjentów. Uzyskano tu prawidłowe wyniki w zakresie uśrednionych latencji fal I, III i V, natomiast średnie interlatencje były podobnie jak w innych grupach leczonych wydłużone. W grupie pacjentów leczonych programami BFM95

nieprawidłowe wartości latencji i interlatencji uzyskano u 69,41% pacjentów. Najczęściej obserwowano tutaj wydłużenie interlatencji I–V, I–III i III–V, a także latencji załamka III. Uśrednione latencje załamek I, III i V były prawidłowe, natomiast ich interlatencje były wyraźnie, choć nieistotnie wydłużone w stosunku do grupy kontrolnej.

W badaniu WPW pacjenci po zakończonym leczeniu ALL mieli istotnie wydłużone w stosunku do grupy kontrolnej średnie latencje P100 i N135. Natomiast uśredniona amplituda P100, chociaż niższa niż w grupie kontrolnej, nie różniła się od niej istotnie. Nie obserwowano niekorzystnego wpływu leczenia ALL na wartość uśrednionej latencji załamka N70. Zmiany parametrów WPW były najczęściej stwierdzane w grupie NY, natomiast najrzadziej w grupie sBFM. Analiza statystyczna nie wykazała tutaj różnicy częstości występowania zmian parametrów załamek WPW. U leczonych NY najczęściej stwierdzano wydłużenie latencji N135 oraz P100. Analiza otrzymanych wyników wykazała brak istotnych statystycznie różnic uśrednionych latencji wszystkich badanych załamek WPW, natomiast taką istotną różnicę międzygrupową stwierdzono w zakresie amplitudy P100. Uśredniona wartość latencji N70 u leczonych NY była najdłuższa. Wykazano istotne w stosunku do grupy kontrolnej wydłużenie uśrednionej latencji P100 i N135. W grupie pacjentów leczonych programami sBFM prawidłowe wartości latencji WPW uzyskano u 57,47%. Podobnie jak w grupie NY najczęściej stwierdzano wydłużenie latencji N135 i P100. Średnia latencja N70 była nieznacznie krótsza niż w pozostałych grupach leczonych i w grupie kontrolnej. Natomiast średnia amplituda P100 była u tych pacjentów najniższa. Z kolei latencja N135 była u leczonych sBFM istotnie wydłużona w stosunku do grupy kontrolnej. U 41,67% osób leczonych programem BFM95 uzyskano prawidłowe parametry WPW. Również w tej grupie badanych najczęściej stwierdzano wydłużenie latencji N135 i P100. Uśrednione latencje P100 i N135 były u tych pacjentów istotnie dłuższe niż w grupie kontrolnej, natomiast uśredniona amplituda P100 była porównywalna z grupą kontrolną. Z kolei u leczonych radioterapią wykazano istotnie większą częstość występowania obniżonej amplitudy załamka P100. Natomiast częstość zmian pozostałych parametrów WPW u leczonych radioterapią była nieistotnie mniejsza niż u pacjentów bez radioterapii w programie leczniczym. W teście porównania parami nie obserwowano istotnych różnic długości uśrednionych latencji N70, wykazano natomiast, że latencje załamka P100 były we wszystkich grupach leczonych dłuższe niż w grupie kontrolnej. Latencja N135 była we wszystkich grupach istotnie dłuższa niż w grupie kontrolnej.

Leczenie ALL nie wpłynęło znacząco na parametry SSPW. Zanotowano jedynie nieco dłuższą latencję P14 i N20 oraz mniejszą ich amplitudę, ponadto stwierdzono istotnie mniejszą amplitudę N18 i P25 w grupie leczonych w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie NY zmiany SSPW występowały najczęściej. Różnice częstości występowania zmian w zakresie SSPW były pomiędzy grupami leczonych istotne statystycznie. Istotne różnice międzygrupowe częstości występowania poszczególnych zmian stwierdzono w zakresie latencji N9, N13 i N18. Natomiast różnica częstości występowania zmian uśrednionych amplitud dotyczyła załamek N9, N13, N20 i P25. Analiza statystyczna częstości zmian parametrów SSPW u pacjentów z radioterapią i bez w schemacie leczniczym wykazała jej niekorzystny wpływ na większą częstość wydłużenia latencji załamek N13, P14, N18 (istotnie) i N20 oraz większą częstość występowania niższych amplitud N13, N18, N20 i P25. Wykazano tutaj również niekorzystny wpływ intensywniejszej chemio- i radioterapii (NY i sBFM) na uśrednione

parametry zarejestrowanych załamek. Istotne różnice zanotowano w zakresie latencji i amplitudy N9, N13 i N18 oraz latencji P14 i N20. Analiza międzygrupowa wykazała istotne różnice uśrednionych parametrów SSPW w zakresie latencji i amplitudy N9, latencji N20 i P25 oraz amplitudy załamek N13 i N18. W teście porównania parami nie wykazano istotnych różnic pomiędzy uśrednionymi wartościami latencji i amplitudy załamka N9, N13, P14 i N20 oraz latencji N18 i amplitudy P25. Amplituda załamek N18 w programach NY i sBFM była istotnie niższa niż w grupie kontrolnej. W żadnej grupie leczonych nie obserwowano wydłużenia latencji P25, natomiast amplitudy tego załamka były nieistotnie niższe u leczonych niż w grupie kontrolnej. PCT i CCT we wszystkich grupach leczonych były nieistotnie wydłużone w stosunku do grupy kontrolnej.

Pacjenci z ALL mieli istotnie wydłużoną średnią latencję P300 i czas reakcji w stosunku do grupy kontrolnej. U 66,67% pacjentów leczonych programem NY nie stwierdzono zmian w badaniu endogennych PW. U 84,38% leczonych sBFM i u 71,62% leczonych programem BFM95 badanie to miało również wynik prawidłowy. Chociaż częstość zmian P300 była największa w grupie NY, to analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic w częstości ich występowania w poszczególnych grupach leczonych. U żadnego badanego nie stwierdzono obniżenia amplitudy P300. W teście porównania parami w poszczególnych grupach leczonych stwierdzono istotne w stosunku do grupy kontrolnej wydłużenie uśrednionej latencji załamka P300, przy czym największe było w grupie leczonych sBFM. Podobnie wydłużony był średni czas reakcji, a największe jego wydłużenie (istotne do grupy kontrolnej) zanotowano w grupie leczonych NY. Chociaż w grupie leczonej protokołami z radioterapią zmiany parametrów P300 występowały rzadziej niż u leczonych bez radioterapii, to analiza statystyczna wykazała istotnie niekorzystny wpływ radioterapii na wartość średniej amplitudy załamka P300.

Wnioski

1. Stwierdzono wprost proporcjonalną zależność między agresywnością chemioterapii ALL a częstością występowania polineuropatii, natomiast zastosowanie radioterapii nie ma wpływu na częstość jej występowania.
2. We wszystkich zastosowanych programach terapeutycznych dominowała polineuropatia czuciowo-ruchowa o charakterze demielinizacyjnym.
3. Neurofizjologiczne następstwa przebytej neuropatii były silniej wyrażone w badaniu EMG niż ENG.
4. Zmiany parametrów przewodnictwa we włóknach ruchowych badanych nerwów oraz ocenianych parametrów jednostki ruchowej były najbardziej nasilone w grupie leczonej programem NY.
5. Zmiany w badaniu EMG wskazują na obecność silnie wyrażonych procesów naprawczych w mięśniach.
6. Pomimo znacznego stopnia odporności SPWPM na agresywną chemio- i radioterapię u ponad $\frac{2}{3}$ pacjentów leczonych z powodu ALL stwierdzono niewielkiego stopnia zaburzenia parametrów SPWPM.

7. Oceny latencji załamka P100 i N135 są dobrymi, ale mało swoistymi wskaźnikami uszkodzenia drogi wzrokowej w przebiegu białaczki i jej leczenia u dzieci.
8. Badanie somatosensorycznych potencjałów wywołanych umożliwia jednoczesną ocenę rozległości następstw niepożądanych radioterapii ALL w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym.
9. Endogenne potencjały wywołane są przydatne w ocenie zaburzeń poznawczych u pacjentów po zakończonym leczeniu ALL.

Słowa kluczowe

ostra białaczka limfoblastyczna, elektroneurografia, elektromiografia, odległe następstwa kliniczne, polineuropatia, potencjały wywołane, SPWPM, WPW, SSPW

SUMMARY

Introduction

Modern treatment programs of acute lymphoblastic leukemia (ALL) resulted in high cure rate of children. Long-term survival of children who had ALL prompt to examine their quality of life, including mild restrictions of their psychophysical activity. Pharmacotherapy of life-threatening diseases needs to be adjusted to strike a balance between effectiveness and side effects of used medications. Modern chemotherapeutics used in ALL treatment are highly effective however associated with many side effects, including central nervous system. Peripheral polyneuropathy is one of the most common side effect of many chemotherapeutics. Stroke-like symptoms, encephalopathy and cranial nerves impairment are the most worrying of central nervous system symptoms. However, vegetative nervous system impairment may lead to bowel paralysis, constipation, orthostatic hypotonia or even arrhythmia. In order to avoid permanent sequelae of ALL treatment, side effects concerning central and peripheral nervous system need to be diagnosed and treated as soon as its possible. In spite of active research, mechanisms of majority adverse events of anticancer drugs remain unclear. Mild clinical and neurophysiological impairment of peripheral nervous system and muscles is sometimes observed several years after treatment termination. Neurophysiological examinations are very useful in diagnostics of these central and peripheral sequelae. Influence of ALL treatment on electroencephalography examination is best known. Influence of ALL treatment on electroneurography, electromyography parameters, exogenous and particularly endogenous evoked potentials is less known.

Aim of the study

Clinical assessment of peripheral nervous system and muscles of patients after ALL treatment termination and electroneurography analysis of sensory and motor fibers of chosen peripheral nerves and electromyography assessment of muscles of patients after ALL treatment termination. In order to estimate neurological sequelae of ALL and its treatment in CSN exo- and endogenous evoked potentials were performed. Exogenous evoked

potentials included brainstem auditory, visual and somatosensory evoked potentials. In order to estimate cognitive functions endogenous potentials P300 were performed. The goals of clinical and electrophysiological analysis were:

- determination of frequency of polyneuropathy clinical symptoms in patients after treatment termination during follow-up examination;
- electroneurographic estimation of sensory and motor fibers of chosen peripheral nerves;
- indication of changes in electromyography examination including their extensiveness and estimation of denervation and reinnervation process in muscles and
- confirmation of changes in exogenous evoked potentials and their character and also
- estimation of cognitive functions and ability to transform information by the means of endogenous evoked potentials.

Material and methods

The study included patients after termination of ALL treatment. The group consisted of 215 patients at the age range from 4,1 to 28,4 years. The age of children at the onset of chemotherapy was from 1 to 18 years and of control group was $14,1 \pm 5,3$ years. The time span between treatment termination and recruitment for the study was from 0,3 to 20,9 years. The patients were divided into 3 groups based on used therapeutic protocols. 45 patients were treated according to New York modified protocol (NY). Another 65 children were treated with previous modified BFM protocols (sBFM) that is BFM 81, 83, 86 and 87, in which (like in NY protocol) apart from chemotherapy prophylactic and/or therapeutic CNS radiotherapy was used. In 106 children modified protocol BFM95 without radiotherapy was used in ALL treatment. During follow-up thorough neurological examination was performed. Neurophysiological examinations: electroneurography (ENG), electromyography (EMG), exogenous evoked potentials (brainstem auditory evoked potentials BAEP, visual evoked potentials – VEP, somatosensory evoked potentials – SEP) and also endogenous potentials P300 were performed according to international standards. ENG and EMG examinations were performed in 215 patients, BAEP in 167, VEP in 166 and SEP in 165 patients. Endogenous potentials were performed in 136 patients. Parameters of neurophysiological examinations were compared with the use of statistical analysis in the following groups: ALL (NY+sBFM+BFM95), NY, sBFM, BFM95 and also in the group with radiotherapy (NY+sBFM) with own norms.

Results

Children treated with sBFM had the earliest clinical onset of ALL ($4,4 \pm 2,8$ years) and the latest follow up ($18,3 \pm 4,1$ years). Mean time from the onset of the disease to the follow-up was the longest in this group and difference between mean age at the onset of

the disease and mean age at the follow-up was the lowest in the group treated with BFM95. In the groups with/without radiotherapy age at the onset of the disease was similar, but patients with radiotherapy were significantly older at the follow-up and time from the onset of the disease to follow-up was almost twice longer (statistically significant difference). In the group of patients treated with NY protocol clinical symptoms of polineuropathy were observed in 57,77% children and during follow-up examination in 68,9% and were the most frequent in this group. In the group treated with sBFM polineuropathy was found in 35,94% patients and at the follow-up in 32,2%. In the group treated with BFM95 protocol clinical symptoms of polineuropathy were observed in 50% children and at the follow-up in 58,0%. In patients treated with radiotherapy neither during the treatment nor at the follow-up was polineuropathy more frequent. Difference in occurrence of muscle strength impairment, hypo- or areflexia, and muscle atrophy was not statistically significant in these groups (with/without radiotherapy).

In 97,78% patients from the group treated with NY protocol, changes in ENG and EMG examinations were found at the follow-up. On neurography examination abnormal conduction parameters were found in 84,44% patients treated with this program and on EMG examination changes were found in 93,33%. 90,63% of patients from the group treated with sBFM had changes in ENG and EMG at the follow-up. Electrophysiological sequelae of polineuropathy were found on ENG and EMG examinations in 87,5% and 59,4% patients respectively. 89,63% of patients treated with BFM95 protocol had changes on neurophysiological examinations (ENG and EMG) at the follow-up. Changes on ENG were found in 86,79% patients and on EMG in 72,64%. Demyelinating or axonal-demyelinating sensorimotor neuropathy was predominating in all groups. Type of used treatment had no influence on character of peripheral nerves damage. On EMG examination neuropathic muscle impairment in the reinnervation phase was found in every group. The most frequent and the most severe was in the group treated with NY protocol.

Mean BAEP latencies in the leukemia group did not differ significantly from the control group, but all mean interlatencies were elongated, I–III and I–V significantly, in the ALL patients. No adverse influence of radiotherapy on BAEP parameters was found. 68,57% of patients from NY group had changes of latencies and interlatencies. Mean latencies were normal but interlatencies were elongated. In the patients group treated with sBFM abnormal latencies and interlatencies were found in 61,7%. Mean latencies of I, III and V wave were normal but mean interlatencies were like in the other treated groups, elongated. In the group of patients treated with BFM95 protocol abnormal latencies and interlatencies were found in 69,41% patients. Elongation of I–V, I–III and III–V interlatencies and of III latency was the most common. Mean I, III and V latencies were normal but their interlatencies were elongated, but not significantly, when compared with control group.

On VEP examination patients after termination of ALL treatment had significantly elongated mean P100 and N135 latency, when compared with control group. Mean P100 amplitude was lower than in the control group, but did not differ significantly. Adverse influence of ALL treatment on mean N70 latency was not observed. Changes of VEP parameters were the most common in the NY group and the least common in the sBFM group. Statistical analysis did not identify difference in frequency of occurrence in changes of VEP parameters. In patients treated with NY protocol elongation of N135 and

P100 latency was the most common. Analysis of the results did not reveal statistically significant differences in all VEP latencies, but such intergroup difference was found in P100 amplitude. Mean N70 latency was the longest in the group treated with NY protocol. Mean P100 and N135 latencies were significantly elongated when compared with control group. In the group of patients treated with sBFM normal values of VEP latencies were found in 57,47%. Similarly like in NY group elongation of N135 and P100 latency was the most common. Mean N70 latency was slightly shorter than in the other treated groups and the control group. However, mean P100 amplitude was the lowest in these patients. N135 latency was in patients treated with sBFM significantly elongated when compared with control group. In 41,67% patients treated with BFM95 protocol VEP parameters were normal. Also in this group elongation of N135 and P100 latency was the most common. Mean P100 and N135 latencies were significantly elongated than in the control group, but mean P100 amplitude was similar. In patients treated with radiotherapy lower P100 amplitude was found to be more frequent. However, frequency of occurrence of other VEP changes in patients treated with radiotherapy was slightly lower when compared with patients without radiotherapy in the therapeutic protocol. In the paired comparison test no significant differences of mean N70 latencies were found, however P100 latencies were longer in all treated groups than in the control group. In all groups N135 latency was significantly longer than in the control group.

ALL treatment did not influence significantly SEP parameters. Slightly longer P14 and N20 latency and their lower amplitude were noted, moreover significantly lower N18 and P25 amplitude was found in the treated groups than in the control group. In the NY group SEP changes were the most common. Differences in frequency of occurrence of SEP changes between treated groups were statistically significant. Significant intergroup differences in frequency of occurrence of particular changes were found in the N9, N13 and N18 latencies. However, difference in frequency of occurrence of mean amplitude changes concerned N9, N13, N20 and P25. Statistical analysis of frequency of SEP parameters changes in patients with/without radiotherapy revealed its adverse influence on higher frequency of elongation of N13, P14, N18 latencies (significantly) and N20 and higher frequency of occurrence of lower N13, N18, N20 and P25 amplitudes. Adverse influence of more aggressive chemo- and radiotherapy (NY and sBFM) on mean parameters was revealed. Significant differences concerned N9, N13 and N18 latency and amplitude and P14 and N20 latency. Intergroup analysis revealed significant differences of mean SEP parameters, which concerned N9 latency and amplitude, N20, P25 latency and N13, N18 amplitude. In the paired comparison test no differences between mean latencies and amplitudes of N9, N13, P14, N20 and latency of N18 and amplitude of P25 were found. N18 amplitude in the NY and sBFM protocol was significantly lower than in the control group. Elongation of P25 latency was not observed in any of treated groups, however its amplitudes were slightly lower than in the control group. PCT and CCT latencies of all treated groups were slightly elongated when compared with the control group.

Patients with ALL had significantly elongated mean P300 latency and reaction time when compared with control group. 66,67% of patients treated with NY protocol did not have changes in endogenous EP. 84,38% of patients treated with sBFM and 71,62% of patients treated with BFM95 protocol had also normal results. Despite higher frequency of P300 changes in NY group, statistical analysis did not reveal significant differences between treated groups. Lower P300 amplitude was not found in any of the examined

patients. In the paired comparison test in each treated group significant elongation of mean P300 latency was found when compared with the control group, the highest was found in the group treated with sBFM. Similarly elongation of mean reaction time was observed, the highest (significant when compared with control group) was noted in the group treated with NY protocol. Despite less frequent changes of P300 parameters in the group treated with protocols with radiotherapy than in the group without radiotherapy, statistical analysis revealed significant adverse influence of radiotherapy on mean P300 amplitude.

Conclusions

1. Directly proportional dependancy between ALL chemotherapy aggressiveness and frequency of polyneuropathy was found. Radiotherapy had no influence on its occurrence.
2. Demyelinating senso-motor neuropathy was predominating in each therapeutic protocol.
3. Neurophysiological sequelae of neuropathy were more strongly expressed in EMG than in ENG.
4. Changes in conduction parameters of motor fibers of examined nerves and estimated parameters of motor unit were the most significant in the group treated with NY protocol.
5. Changes in EMG examination indicate presence of strongly expressed reparation processes in muscles.
6. Despite high level of resistance of BAEP to aggressive chemo- and radiotherapy, up to $\frac{2}{3}$ of patients treated for ALL had mild changes of these parameters.
7. P100 and N135 latency are good, but of low specificity indicators of visual pathway impairment in the course of leukemia and its treatment in children.
8. Examination of somatosensory evoked potentials enables simultaneous estimation of extensiveness of ALL radiotherapy side effects in the central and peripheral nervous system.
9. Endogenous evoked potentials are useful in assessing cognitive impairment in patients after treatment of ALL.

Key words

Acute lymphoblastic leukemia, ALL, electroneurography, electromyography, late effects, polyneuropathy, evoked potentials, ENG, EMG, EP, PW, BAEP, VEP, SEP, P300, SPWPM, WPW, SSPW

PIŚMIENNICTWO

1. Akbayram S., Akgun C., Doğan M., Sayin R., Caksen H., Oner A.F. Use of pyridoxine and pyridostigmine in children with vincristine-induced neuropathy. *Indian J. Pediatr.* 2010, 77, 681.
2. Akben S.B., Subasi A., Tuncel D. Analysis of EEG Signals Under Flash Stimulation for Migraine and Epileptic Patients. *J. Med. Syst.* 2009, 6. Epub ahead of print. <http://www.springerlink.com/content/3683u2516227g657/>
3. Al Ferayan A., Russell N.A., Al Wohaibi M., Awada A., Scherman B. Cerebrospinal fluid lavage in the treatment of inadvertent intrathecal vincristine injection. *Childs Nerv. Syst.* 1999, 15, 87.
4. Aley K.O., Reichling D.B., Levine J.D. Vincristine hyperalgesia in the rat: a model of painful vincristine neuropathy in humans. *Neuroscience* 1996, 73, 259.
5. Altenmüller E., Dichgans J. Die Wertigkeit der somatosensorisch, visuell und akustisch evozierten Potentiale sowie der transkraniellenn Magnetstimulation in der Diagnostik der Multiplen Sklerose (MS) [w:] Stöhr M., Dichgans J., Beuttner U., Hess Ch., Altenmüller E. *Evozierte Potentiale*. Springer, Berlin 1996.
6. Anjana Y., Khaliq F., Vaney N. Event-related potentials study in attention deficit hyperactivity disorder. *Funct. Neurol.* 2010, 25, 87.
7. Apfel S.C., Kessler J.A. Neurotrophic factors in the treatment of peripheral neuropathy. *Ciba Found Symp.* 1996, 196, 108.
8. Arroyo S., Lesser R.P., Poon W.T., Webber W.R., Gordon B. Neuronal generators of visual evoked potentials in humans: visual processing in the human cortex. *Epilepsia* 1997, 38, 600.
9. Authier N., Coudore F., Eschalier A., Fialip J. Pain related behaviour during vincristine-induced neuropathy in rats. *Neuroreport* 1999, 10, 965.
10. Authier N., Gillet J.P., Fialip J., Eschalier A., Coudore F. A new animal model of vincristine-induced nociceptive peripheral neuropathy. *Neurotoxicology* 2003, 24, 797.
11. Baker S.K., Lipson D.M. Vincristine-induced peripheral neuropathy in a neonate with congenital acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2010, 32, 114.
12. Balachandran C., Klistorner A., Graham S. Effect of stimulus check size on multifocal visual evoked potentials. *Documenta Ophthalmologica* 2003, 106, 183.
13. Barelli A., Valente M.R., Clemente A., Bozza P., Proietti R., Della Corte F. Serial multimodality-evoked potentials in severely head-injured patients: diagnostic and prognostic implications. *Crit. Care Med.* 1991, 19, 1374.
14. Basbaum A.I., Levine J.D. The contribution of the nervous system to inflammation and inflammatory disease. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1991, 69, 647.
15. Bay A., Yilmaz C., Yilmaz N., Oner A.F. Vincristine induced cranial polyneuropathy. *Indian J. Pediatr.* 2006, 73, 531.
16. Biedroń A., Kaciński M. Wpływ bodźca wzrokowego na przepływ mózgowy i wzrokowe potencjały wywołane u dzieci z migreną z aurą wzrokową. *Przegl. Lek.* 2010, 67, 682.

17. Blom J.L., Barth P.G., Visser S.L. The visual evoked potential in the first six years of life. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1980, 48, 395.
18. Boyle F.M., Wheeler H.R., Shenfield G.M. Glutamate ameliorates experimental vincristine neuropathy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996, 279, 410.
19. Boylu E., Domaç F.M., Koçer A., Unal Z., Tanridağ T., Us O. Visual evoked potential abnormalities in migraine patients. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 2010, 50, 303.
20. Breceļ J. From immature to mature pattern ERG and VEP. *Doc. Ophthalmol.* 2003, 107, 215.
21. Brown W., Feasby C. Sensory evoked potentials in Guillain-Barré polyneuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1984, 47, 288.
22. Caccia M.R., Comotti B., Ubiali E., Luchetti A. Vincristine polyneuropathy in man. Clinical and electrophysiological study. *J. Neurol.* 1977, 18, 21.
23. Callizot N., Andriambeloso E., Glass J., Revel M., Ferro P., Cirillo R., Vitte P.A., Dreano M. Interleukin-6 protects against paclitaxel, cisplatin and vincristine-induced neuropathies without impairing chemotherapeutic activity. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008, 62, 995.
24. Caravaglios G., Natalè E., Ferraro G., Fierro B., Raspanti G., Daniele O. Auditory event-related potentials (P300) in epileptic patients. *Neurophysiol. Clin.* 2001, 31, 121.
25. Celesia G.G., Kaufman D., Brigell M., Toleikis S., Kokinakis D., Lorange R., Lizano B. Optic neuritis: A prospective study. *Neurology* 1990, 40, 919.
26. Celesia G.G., Bodis-Wollner I., Chatrian G.E., Harding G.F., Sokol S., Spekreijse H. Recommended standards for electroretinograms and visual evoked potentials. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1993, 87, 421.
27. César C.P., Caovilla H.H., Munhoz M.S., Ganança M.M. Late auditory event-related evoked potential (P300) in Down's syndrome patients. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2010, 76, 206.
28. Cetingül N., Aydinok Y., Kantar M., Oniz H., Kavakli K., Yalman O., Erermiş S., Celebisoy N., Akyürekli O., Oztop S., Nişli G. Neuropsychologic sequelae in the long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 1999, 16, 213.
29. Chad D.A., Recht L.D. Neuromuscular complications of systemic cancer. *Neurol. Clin.* 1991, 9, 901.
30. Chang Y.W., Yoon H.K., Cho J.M., Sung K.W. Spinal MRI of vincristine neuropathy mimicking Guillain-Barré syndrome. *Pediatr. Radiol.* 2003, 33, 791.
31. Chauvenet A.R., Shashi V., Selsky C., Morgan E., Kurtzberg J., Bell B. Pediatric Oncology Group Study Vincristine-induced neuropathy as the initial presentation of charcot-marie-tooth disease in acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2003, 25, 316.
32. Chiappa K.H., Gladstone K.J., Young R.R. Brain stem evoked responses: studies of waveform variations in 50 normal human subjects. *Arch. Neurol.* 1979, 36, 81.
33. Chiappa K.H., Gladstone K.J., Nuwer M.R., Aminoff M., Goodin D., Matsuoka S., Mauguère F., Starr A., Vibert J.F. IFCN recommended standards for brain-stem auditory evoked potentials. Report of an IFCN committee. *International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994, 91, 12.
34. Chiappa K.H., Gill E.M., Lentz K.E. Effect of check size on P100 latency. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1985, 53, 39.
35. Coggeshall R.E., Dougherty P.M., Pover C.M., Carlton S.M. Is large myelinated fiber loss associated with hyperalgesia in a model of experimental peripheral neuropathy in the rat? *Pain.* 1993, 52, 233.
36. Contreras P.C., Vaught J.L., Gruner J.A., Brosnan C., Steffler C., Arezzo J.C., Lewis M.E., Kessler J.A., Apfel S.C. Insulin-like growth factor-I prevents development of a vincristine neuropathy in mice. *Brain Res.* 1997, 774, 20.
37. Copeland D.R., Dowell R.E. Jr, Fletcher J.M., Bordeaux J.D., Sullivan M.P., Jaffe N., Frankel L.S., Ried H.L., Cangir A. Neuropsychological effects of childhood cancer treatment. *J. Child Neurol.* 1988, 3, 53.

38. Coppola G., Currà A., Sava S.L., Alibardi A., Parisi V., Pierelli F., Schoenen J. Changes in visual-evoked potential habituation induced by hyperventilation in migraine. *J. Headache Pain.* 2010, 11, 497.
39. Dąmbska M., Muzylak M., Maślińska D. The features of peripheral nerve lesions in young and adult rabbits after vincristine administration. *Folia Neuropathol.* 1995, 33, 21.
40. Diezi M., Nydegger A., Di Paolo E.R., Kuchler H., Beck-Popovic M. Vincristine and intestinal pseudo-obstruction in children: report of 5 cases, literature review, and suggested management. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2010, 32, 126.
41. Dougherty P.M., Cata J.P., Burton A.W., Vu K., Weng H.R. Dysfunction in multiple primary afferent fiber subtypes revealed by quantitative sensory testing in patients with chronic vincristine-induced pain. *J. Pain Symptom. Manage.* 2007, 33, 166.
42. Drake M.E., Pakalnis A., Hietter S.A., Padamadan H. Visual and auditory evoked potentials in migraine. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1990, 30, 77.
43. Drake M.E. Jr, Pakalnis A., Padamadan H. Long-latency auditory event related potentials in migraine. *Headache* 1989, 29, 239.
44. Drake M.E. Jr, Huber S.J., Pakalnis A., Phillips B.B. Neuropsychological and event-related potential correlates of nonepileptic seizures. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1993, 5, 102.
45. Dufourg M.N., Landman-Parker J., Auclerc M.F., Schmitt C., Perel Y., Michel G., Levy P., Couillault G., Gandemer V., Tabone M.D., Demeocq F., Vannier J.P., Leblanc T., Leverger G., Baruchel A. Age and high-dose methotrexate are associated to clinical acute encephalopathy in FRALLE 93 trial for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia* 2007, 21, 238.
46. Dunnett C.W. A multiple comparisons procedure for comparing several treatments with a control. *Journal of the American Statistical Association* 1955, 50, 1096.
47. Egbelakin A., Ferguson M.J., MacGill E.A., Lehmann A.S., Topletz A.R., Quinney S.K., Li L., McCammack K.C., Hall S.D., Renbarger J.L. Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* 2011, 56, 361.
48. Egerházi A., Glaub T., Balla P., Berecz R., Degrell I. P300 in mild cognitive impairment and in dementia. *Psychiatr. Hung.* 2008, 23, 349.
49. Eiden C., Palenzuela G., Hillaire-Buys D., Margueritte G., Cociglio M., Hansel-Esteller S., Peyriere H. Posaconazole-increased vincristine neurotoxicity in a child: a case report. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009, 31, 292.
50. Evers S., Bauer B., Grotemeyer K.H., Kurlmann G., Husstedt I.W. Event-related potentials (P300) in primary headache in childhood and adolescence. *J. Child Neurol.* 1998, 13, 322.
51. Ferrante E., Savino A. Clinico-electrophysiological study of vincristine neuropathy. Study of 6 leukemic children. *Riv. Neurol.* 1990, 60, 131.
52. Fischer C., Mauguière F., Ibañez V., Courjon J. Visual, early auditory and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis (917 cases) *Rev. Neurol. (Paris)* 1986, 142, 517.
53. Ghirardi O., Vertechy M., Vesce L., Canta A., Nicolini G., Galbiati S., Ciogli C., Quattrini G., Pisano C., Cundari S., Rigamonti L.M. Chemotherapy-induced allodynia: neuroprotective effect of acetyl-L-carnitine. *In Vivo* 2005, 19, 631.
54. Ghosh K., Sivakumaran M., Murphy P., Chapman C.S., Wood J.K. Visual hallucinations following treatment with vincristine. *Clin. Lab. Haematol.* 1994, 16, 355.
55. Gidding C.E., Vingerhoets H.M., Schoemaker M.M., Göeken L.N., Bökkerink J.P., Kamps W.A. Mild axonal neuropathy of children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2000, 4, 225.
56. Gocha Marchese V., Chiarello L.A., Lange B.J. Strength and functional mobility in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003, 40, 230.
57. Goldie W.D. The brainstem auditory evoked potential in infants and children. *J. Clin. Neurophysiol.* 1992, 9, 394.

58. Goodin D., Desmedt J., Maurer K., Nuwer M.R. IFCN recommended standards for long latency auditory event related potentials. Report of an IFCN Committee. International Federation of Clinical Neurophysiology. *Encephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994, 91, 18.
59. Gursel O., Sari E., Altun D., Atay A.A., Akin R. Vincristine-induced unilateral ptosis in a child. *Pediatr. Neurol.* 2009, 41, 461.
60. Hålgren E., Marinkovic K., Chauvel P. Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998, 106, 156.
61. Hanefeld F., Riehm H. Therapy of acute lymphoblastic leukaemia in childhood: effects on the nervous system. *Neuropadiatrie* 1980, 11, 3.
62. Harila-Saari A.H., Huuskonen U.E., Tolonen U., Vainionpää L.K., Lanning B.M. Motor nervous pathway function is impaired after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: a study with motor evoked potentials. *Med. Pediatr. Oncol.* 2001, 36, 345.
63. Harila-Saari A.H., Vainionpää L.K., Kovala T.T., Tolonen E.U., Lanning B.M. Nerve lesions after therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1998, 82, 200.
64. Hartmann J.T., Kollmannsberger C., Kanz L., Bokemeyer C. Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer. *Int. J. Cancer* 1999, 83, 866.
65. Hayakawa K., Itoh T., Niwa H., Mutoh T., Sobue G. NGF prevention of neurotoxicity induced by cisplatin, vincristine and taxol depends on toxicity of each drug and NGF treatment schedule: in vitro study of adult rat sympathetic ganglion explants. *Brain Res.* 1998, 794, 313.
66. Hilken P.H., van den Bent M.J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 1997, 2, 350.
67. Hirvonen H.E., Salmi T.T., Heinonen E., Anttila K.J., Välimäki I.A. Vincristine treatment of acute lymphoblastic leukemia induces transient autonomic cardioneuropathy. *Cancer* 1989, 64, 801.
68. Iakupov E.Z., Kuznetsova E.A. Evoked potentials in patients with secondary headaches. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova* 2010, 110, 73.
69. Imrie K.R., Couture F., Turner C.C., Sutcliffe S.B., Keating A. Peripheral neuropathy following high-dose etoposide and autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994, 13, 77.
70. Iznak E.V., Iznak A.F., Pankratova E.A., Zavadenko N.N., Guzilova L.S., Guzilova IuI. Electrophysiological correlates of efficacy of nootropic drugs in the treatment of consequences of traumatic brain injury in adolescents. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova* 2010, 110, 27.
71. Ja'afar F.M., Hamdan F.B., Mohammed F.H. Vincristine-induced neuropathy in rat: electrophysiological and histological study. *Exp. Brain Res.* 2006, 173, 334.
72. Järvelä L.S., Hurme S., Holopainen I.E., Leino M., Hatanpää A.M., Mäkelä H., Kärki T., Salmi T.T., Lähteenmäki P.M. Auditory event related potentials as tools to reveal cognitive late effects in childhood cancer patients. *Clin. Neurophysiol.* 2011, 122, 62.
73. Jiang Z.D., Zheng M.S., Sun D.K., Liu X.Y. Brainstem auditory evoked responses from birth to adulthood: normative data of latency and interval. *Hear. Res.* 1991, 54, 67.
74. Johnson R. Jr. Developmental evidence for modality-dependent P300 generators: a normative study. *Psychophysiology* 1989, 26, 651.
75. Jones S.J. Visual evoked potentials after optic neuritis. Effect of time interval, age and disease dissemination. *J. Neurol.* 1993, 240, 489.
76. Katsanis J., Iacono W.G., McGue M.K. The association between P300 and age from preadolescence to early adulthood. *Int. J. Psychophysiol.* 1996, 24, 213.
77. Kalita J., Misra U.K., Mandal S.K. Prognostic predictors of acute transverse myelitis. *Acta Neurol. Scand.* 1998, 98, 60.
78. Koeppen S., Verstappen C.C., Körte R., Scheulen M.E., Strumberg D., Postma T.J., Heimans J.J., Huijgens P.C., Kiburg B., Renzing-Köhler K., Diener H.C. Lack of neuroprotection by an ACTH (4-9) analogue. A randomized trial in patients treated with vincristine for Hodgkin's or non-Hodgkin's lymphoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2004, 130, 153.

79. Korinthenberg R., Igel B. Prospective neurophysiological study in children treated for acute lymphoblastic leukaemia: serial EEG during treatment and long-term follow up with evoked potentials. *Eur. J. Pediatr.* 1990, 150, 127.
80. Korinthenberg R., Palm D., Rübig A., Schellong G. EEG-changes during intensified induction-therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Neuropadiatrie* 1979, 10, 332.
81. Kostić G., Jovanić D., Saranac L., Bjelaković B. Neurotoxicity during induction treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia – two case reports. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2009, 137, 266.
82. Krauel K., Duzel E., Hinrichs H., Lenz D., Herrmann C.S., Santel S., Rellum T., Baving L. Electrophysiological correlates of semantic processing during encoding of neutral and emotional pictures in patients with ADHD. *Neuropsychologia* 2009, 47, 1873.
83. Krocza S., Kaciński M., Skoczeń S., Balwierz W. Następstwa elektroneurofizjologiczne i kliniczne leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. *Przegl. Lek.* 2003, 60, Supl. 1, 48.
84. Krocza S., Kaciński M., Steczkowska M., Balwierz W., Skoczeń S. Neurofizjologiczna ocena pacjentów po zakończonym leczeniu dziecięcej ostrej białaczki limfoblastycznej. *Neur. Dziec.* 2007, 16, Supl. zjazd. 26.
85. Krocza S., Skoczeń S., Balwierz W., Kaciński M. Elektroneurofizjologiczne następstwa leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci programami New York. *Przegl. Lek.* 2003, 60, Supl. 5, 106.
86. Krocza S., Steczkowska-Klucznik M., Kaciński M. Potencjały somatosensoryczne i neurografia nerwu pośrodkowego u pacjentów po zakończonym leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. *Neur. Neurochir. Pol.* 2006, 40, Supl. 2, 176.
87. Krocza S., Steczkowska-Klucznik M., Romaniszyn A. Egzogenne potencjały wywołane bodźcem słuchowym u pacjentów po zakończonym leczeniu z powodu ostrej dziecięcej białaczki limfoblastycznej. *Przegl. Lek.* 2006, 63, 1205.
88. Krocza S., Kaciński M., Steczkowska-Klucznik M. Zespół górnego otworu klatki piersiowej u 16-letniej dziewczynki – trudności diagnostyczne i wczesne wyniki leczenia operacyjnego. *Neur. Dziec.* 2004, 13, 55.
89. Krocza S., Steczkowska M., Wesołowska E. Badania neurofizjologiczne nerwu pośrodkowego u pacjentów po zakończonym leczeniu dziecięcej ostrej białaczki limfoblastycznej programami BFM. XXXI Spotkania Kliniczne Chirurgów Dziecięcych z Pediatrami, Kraków 2006, Streszczenia 19.
90. Krocza S., Steczkowska-Klucznik M., Kaciński M., Skoczeń S. Ocena czynności poznawczych pacjentów po zakończonym leczeniu dziecięcej ostrej białaczki limfoblastycznej za pomocą endogenego potencjału wywołanego P300. *Przegl. Lek.* 2006, 63, Supl. 1, 4.
91. Kubiczek K., Niesyto E., Ćwiklińska M. Neurotoksyczność winkrystyny u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych zmodyfikowanym protokołem BFM-86. *Mag. Med.* 1995, 12, 68.
92. Kusunoki J., Saito T. Neuropathy induced by antineoplastic drugs. *Brain Nerve* 2008, 60, 131.
93. Laguery A. Drug induced neuropathies. *Rev. Prat.* 2008, 58, 1910.
94. Latiff Z.A., Kamal N.A., Jahendran J., Alias H., Goh B.S., Syed Zakaria S.Z., Jamal R. Vincristine-induced vocal cord palsy: case report and review of the literature. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2010, 32, 407.
95. Lauter J.L., Oyler R.F. Latency stability of auditory brainstem responses in children aged 10–12 years compared with younger children and adults. *Br. J. Audiol.* 1992, 26, 245.
96. Lauter J.L., Oyler R.F., Lord-Maes J. Amplitude stability of auditory brainstem responses in two groups of children compared with adults. *Br. J. Audiol.* 1993, 27, 263.
97. Lehtinen S.S., Huuskonen U.E., Harila-Saari A.H., Tolonen U., Vainionpää L.K., Lanning B.M. Motor nervous system impairment persists in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2002, 94, 2466.

98. Lenassi E., Likar K., Stirn-Kranjc B., Breclj J. VEP maturation and visual acuity in infants and preschool children. *Doc. Ophthalmol.* 2008, 117, 111.
99. Le Quintrec J.S., Le Quintrec J.L. Drug-induced myopathies. *Baillieres. Clin. Rheumatol.* 1991, 5, 21.
100. Liscić R.M., Breclj J. Visual evoked potentials in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a. *Croat. Med. J.* 2004, 45, 323.
101. Liu L., Shi B., Ye L., Jin J., Zhang Y., Hu W., Liu M., Li G. Vindesine-induced neuropathy mimicking Guillain-Barré syndrome. *Leuk. Res.* 2009, 33, 232.
102. Lowitsch K., Besser R., Hacke W., Stöhr K. Empfehlungen für die Ausbildung im Bereich: Evozierte Potentiale. Deutsche EEG-Gesellschaft. *Z. Elektroencephalogr. Elektromyogr. Verwandte Geb.* 1987, 18, 188.
103. Maccolini E., Franzoni E., Vecchi V., Bravetti G.O., Guidelli Guidi S. Visual evoked potentials (VEPs) in early and late CNS changes due to antileukemia treatment in children. Preliminary report. *Ital. J. Neurol. Sci.* 1982, 3, 295.
104. Macdonald D.R. Neurologic complications of chemotherapy. *Neurol. Clin.* 1991, 9, 955.
105. Magliaro F.C., Scheuer C.I., Assumpção Júnior F.B., Matas C.G. Study of auditory evoked potentials in autism. *Pro Fono* 2010, 22, 31.
106. Mahadeo K.M., Dhall G., Panigrahy A., Lastra C., Ettinger L.J. Subacute methotrexate neurotoxicity and cerebral venous sinus thrombosis in a 12-year-old with acute lymphoblastic leukemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: homocysteine-mediated methotrexate neurotoxicity via direct endothelial injury. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2010, 27, 46.
107. Martin L., Barajas J.J., Fernandez R., Torres E. Auditory event-related potentials in well-characterized groups of children. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1988, 71, 375.
108. Mauguière F. Evoked potentials [w:] Osselton J.W. *Clinical neurophysiology.* Butterworth Heinemann, Oxford 1995.
109. Maurer K., Rochel M., Lowitsch K. Early auditory evoked potentials: developmental aspects and validity in neuropaediatric and audiological disorders. *Eur. J. Pediatr.* 1984, 143, 13.
110. McGuire S.A., Gospe S.M. Jr, Dahl G. Acute vincristine neurotoxicity in the presence of hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Med. Pediatr. Oncol.* 1989, 17, 520.
111. McLeod J.G., Penny R. Vincristine neuropathy: an electrophysiological and histological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1969, 32, 297.
112. Meador K.J., Hammond E.J., Loring D.W., Allen M., Bowers D., Heilman K.M. Cognitive evoked potentials and disorders of recent memory. *Neurology* 1987, 37, 526.
113. Meador K.J., Loring D.W., Adams R.J., Patel B.R., Davis H.C., Hammond E.J. Central cholinergic systems and the P3 evoked potential. *Int. J. Neurosci.* 1987, 33, 199.
114. Mercuri E., Poulton J., Buck J., Broadbent V., Bamford M., Jungbluth H., Manzur A.Y., Muntoni F. Vincristine treatment revealing asymptomatic hereditary motor sensory neuropathy type 1A. *Arch. Dis. Child* 1999, 81, 442.
115. Miyoshi T., Kimura J. Short-latency somatosensory evoked potentials in patients with cervical compressive lesions: morphological versus functional examination. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1996, 36, 323.
116. Moore B.D. 3rd, Copeland D.R., Ried H., Levy B. Neurophysiological basis of cognitive deficits in long-term survivors of childhood cancer. *Division of P. Arch. Neurol.* 1992, 49, 809.
117. Moudgil S.S., Riggs J.E. Fulminant peripheral neuropathy with severe quadriparesis associated with Vincristine therapy. *Ann. Pharmacother.* 2000, 34, 1136.
118. Muchi H., Satoh T., Yamamoto K., Karube T., Miyao M. Studies on the assessment of neurotoxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1987, 59, 891.
119. Mullis R.J., Holcomb P.J., Diner B.C., Dykman R.A. The effects of aging on the P3 component of the visual event-related potential. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1985, 62, 141.
120. Murata K., Weihe P., Budtz-Jorgensen E., Jorgensen P.J., Grandjean P. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *J. Pediatr.* 2004, 144, 177.

121. Naithani R., Dolai T.K., Kumar R. Bilateral vocal cord paralysis following treatment with vincristine. *Indian Pediatr.* 2009, 46, 68.
122. Naumann R., Mohm J., Reuner U., Kroschinsky F., Rautenstrauss B., Ehninger G. Early recognition of hereditary motor and sensory neuropathy type 1 can avoid life-threatening vincristine neurotoxicity. *Br. J. Haematol.* 2001, 115, 323.
123. Nevruz O., Yokusoglu M., Uzun M., Demirkol S., Avcu F., Baysan O., Koz C., Cetin T., Sag C., Ural A.U., Isik E. Cardiac autonomic functions are altered in patients with acute leukemia, assessed by heart rate variability. *Tohoku J. Exp. Med.* 2007, 211, 121.
124. Nuwer M.R., Daube J., Fischer C., Schramm J., Yingling C.D. Neuromonitoring during surgery. Report of an IFCN Committee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1993, 87, 263.
125. Nuwer M.R., Aminoff M., Goodin D., Matsuoka S., Mauguière F., Starr A., Vibert J.F. IFCN recommended standards for brain-stem auditory evoked potentials. Report of an IFCN Committee. *International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994, 91, 12.
126. Nuwer M.R., Aminoff M., Desmedt J., Eisen A.A., Goodin D., Matsuoka S., Mauguière F., Shibasaki H., Sutherling W., Vibert J.F. IFCN recommended standards for short latency somatosensory evoked potentials. Report of an IFCN Committee. *International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1995, 94, 151.
127. Ogawa T., Mimura Y., Kato H., Ootsubo S., Murakoshi M. The usefulness of rabbits as an animal model for the neuropathological assessment of neurotoxicity following the administration of vincristine. *Neurotoxicology* 2000, 21, 501.
128. O'Hare A.E., McInnes A., Clarke M., Eden O.B. The latency of the visual evoked potential as an index of myelin disturbance in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Clin. Electroencephalogr.* 1987, 18, 68.
129. Olek M.J., Bordeaux B., Leshner R.T. Charcot-Marie-Tooth disease type I diagnosed in a 5-year-old boy after vincristine neurotoxicity, resulting in maternal diagnosis. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 1999, 99, 165.
130. Orejana-García A.M., Pascual-Huerta J., Pérez-Melero A. Charcot-Marie-Tooth disease and vincristine. *J. Am. Pediatr. Med. Assoc.* 2003, 93, 229.
131. Ozyurek H., Turker H., Akbalik M., Bayrak A.O., Ince H., Duru F. Pyridoxine and pyridostigmine treatment in vincristine-induced neuropathy. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2007, 24, 447.
132. Pal P.K. Clinical and electrophysiological studies in vincristine induced neuropathy. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1999, 39, 323.
133. Panis B., Vlaar A.M., van Well G.T., Granzen B., Weber J.W., Postma A.A., Klinkenberg S., Posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric leukaemia. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2010, 14, 539.
134. Papaliagkas V., Kimiskidis V., Tsolaki M., Anogianakis G. Usefulness of event-related potentials in the assessment of mild cognitive impairment. *BMC Neurosci.* 2008, 5, 107.
135. Parasole R., Petruzzello F., Menna G., Mangione A., Cianiulli E., Buffardi S., Marchese L., Nastro A., Misuraca A., Poggi V. Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution. *Leuk. Lymphoma.* 2010, 51, 1063.
136. Park S.B., Krishnan A.V., Lin C.S., Goldstein D., Friedlander M., Kiernan M.C. Mechanisms underlying chemotherapy-induced neurotoxicity and the potential for neuroprotective strategies. *Curr. Med. Chem.* 2008, 15, 3081.
137. Pearce J.W., Crowell D.H., Tokioka A., Pacheco G.P. Childhood developmental changes in the auditory P300. *J. Child Neurol.* 1989, 4, 100.
138. Peltier A.C., Russell J.W. Recent advances in drug-induced neuropathies. *Curr. Opin. Neurol.* 2002, 15, 633.
139. Planting A.S., Catimel G., deMulder P.H., Graeff A., Hoppener F., Verweij J., Oster W., Vermorken J.B. Randomized study of a short course of weekly cisplatin with or without amifostine in advanced head and neck cancer. *Ann. Oncol.* 1999, 10, 693.

140. Polich J. Task difficulty, probability, and inter-stimulus interval as determinants of P300 from auditory stimuli. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1987, 68, 311.
141. Polich J., Ladish C., Burns T. Normal variation of P300 in children: age, memory span, and head size. *Int. J. Psychophysiol.* 1990, 9, 237.
142. Postma T.J., Benard B.A., Huijgens P.C., Ossenkoppele G.J., Heimans J.J. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J. Neurooncol.* 1993, 15, 23.
143. Quasthoff S., Hartung H.P. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J. Neurol.* 2002, 249, 9.
144. Ramchandren S., Leonard M., Mody R.J., Donohue J.E., Moyer J., Hutchinson R., Gurney J.G. Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2009, 14, 184.
145. Rasch D., Teuscher F., Guiard F. How Robust are Tests for Two Independent Samples?, *Journal of Statistical Planning and Inference* 2007, 137, 2706.
146. Reinders-Messelink H.A., Schoemaker M.M., Snijders T.A., Göeken L.N., Bökkerink J.P., Kamps W.A. Analysis of handwriting of children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Med. Pediatr. Oncol.* 2001, 37, 393.
147. Reinders-Messelink H.A., Van Weerden T.W., Fock J.M., Gidding C.E., Vingerhoets H.M., Schoemaker M.M., Göeken L.N., Bökkerink J.P., Kamps W.A. Mild axonal neuropathy of children during treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2000, 4, 225.
148. Riga M., Psarommatis I., Korres S., Varvutsi M., Giotakis I., Apostolopoulos N., Ferekidis E. Neurotoxicity of vincristine on the medial olivocochlear bundle. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2007, 71, 63.
149. Riga M., Korres S., Psarommatis I., Varvutsi M., Giotakis I., Papadas T., Ferekidis E., Apostolopoulos N. Neurotoxicity of BFM-95 on the medial olivocochlear bundle assessed by means of contralateral suppression of 2f1-f2 distortion product otoacoustic emissions. *Otol. Neurotol.* 2007, 28, 208.
150. Rodriguez-Menendez V., Gilardini A., Bossi M., Canta A., Oggioni N., Carozzi V., Tremolizzo L., Cavaletti G. Valproate protective effects on cisplatin-induced peripheral neuropathy: an in vitro and in vivo study. *Anticancer Res.* 2008, 28, 335.
151. Rosenberg C., Nudleman K., Starr A. Cognitive evoked potentials (P300) in early Huntington's disease. *Arch. Neurol.* 1985, 42, 984.
152. Rothman K. No Adjustments Are Needed for Multiple Comparisons. *Epidemiology* 1990, 1, 43.
153. Russo A., Schilirò G. Some aspects of neurotoxicity associated with central nervous system prophylaxis in childhood leukemia. *Acta Haematol.* 1987, 78, Supl. 1, 139.
154. Russo A., Tomarchio S., Pero G., Consoli G., Marina R., Rizzari C., Schilirò G. Abnormal visual-evoked potentials in leukemic children after cranial radiation. *Med. Pediatr. Oncol.* 1985, 13, 313.
155. Ryan S.P., DelPrete S.A., Weinstein P.W., Erichson R.B., Bar M.H., Lo K.M., Cohen N.S., Tepler I. Low-dose vincristine-associated bilateral vocal cord paralysis. *Conn. Med.* 1999, 63, 583.
156. Salamy A. Maturation of the auditory brainstem response from birth through early childhood. *J. Clin. Neurophysiol.* 1984, 1, 293.
157. Sathiapalan R.K., El-Solh H. Enhanced vincristine neurotoxicity from drug interactions: case report and review of literature. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2001, 18, 543.
158. Sato T., Miyao M., Muchi H., Gunji Y., Iizuka A., Yanagisawa M. P300 as indicator of effects of prophylactic cranial radiation. *Pediatr. Neurol.* 1992, 8, 130.
159. Schiavetti A., Frascarelli M., Uccini S., Novelli A. Vincristine neuropathy: neurophysiological and genetic studies in a case of Wilms tumor. *Pediatr. Blood Cancer* 2004, 43, 606.
160. Schweitzer V.G. Ototoxicity of chemotherapeutic agents. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1993, 26, 759.

161. Shehata G., Eltayeb A. Cognitive function and event-related potentials in children with type 1 diabetes mellitus. *J. Child Neurol.* 2010, 25, 469.
162. Sioka C., Kyritsis A.P. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009, 63, 761.
163. Skoczeń S., Balwierz W., Krocza S., Kaciński M., Doleżał K., Starzyk J., Sztefko K., Rudziński A., Szydłowski L., Szweda E., Wyrobek Z., Wojtyś J., Piątkowska E. A follow-up of late effects of acute lymphoblastic leukemia treatment performed in „Late effects outpatient clinic”. *Pediatric Blood and Cancer* 2004, 4, 493.
164. Skoczeń S., Balwierz W., Krocza S., Bańdo B., Kaciński M. Późne powikłania po zakończeniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. *Przegl. Lek.* 2004, 61, Supl. 2, 76.
165. Sobolewski P., Stankiewicz A. Ocena wzrokowych potencjałów wywołanych w częściowym zaniku nerwu wzrokowego. *Klin. Oczna* 1997, 99, 299.
166. Sorensen P.S., Trojaborg W., Gjerris F., Krogsaa B. Visual evoked potentials in pseudotumor cerebri. *Arch. Neurol.* 1895, 42, 150.
167. Soysal A., Atakli D., Atay T., Altintas H., Baybas S., Arpacı B. Auditory event-related potentials (P300) in partial and generalized epileptic patients. *Seizure* 1999, 8, 107.
168. Stanisław A. Przystępny kurs statystyki z zastosowaniem STATISTICA PL na przykładach z medycyny. StatSoft Polska, Kraków 2007.
169. Steczkowska-Klucznik M., Krocza S., Domaradzka E., Kaciński M. Endogenne potencjały wywołane bodźcem słuchowym u dzieci z samoistnymi bólami głowy – doniesienie wstępne. *Przegl. Lek.* 2004, 61, 11.
170. Sung L., Yanofsky R., Klaassen R.J., Dix D., Pritchard S., Winick N., Alexander S., Klassen A., Quality of life during active treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Cancer* 2011 128, 1213.
171. Swain S.M., Arezzo J.C. Neuropathy associated with microtubule inhibitors: diagnosis, incidence, and management. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2008, 6, 455.
172. Syndulko K., Hansch E.C., Cohen S.N., Pearce J.W., Goldberg Z., Montan B., Tourtellotte W.W., Potvin A.R. Long latency event related potentials in normal aging and dementia. *Adv. Neurol.* 1982, 32, 279.
173. Szabela D. Potencjały wywołane w praktyce lekarskiej. Łódzkie Towarzystwo Naukowe, Łódź 1999.
174. Tanner K.D., Levine J.D., Topp K.S. Microtubule disorientation and axonal swelling in unmyelinated sensory axons during vincristine-induced painful neuropathy in rat. *J. Comp. Neurol.* 1998, 395, 481.
175. Tanner K.D., Reichling D.B., Levine J.D. Nociceptor hyper-responsiveness during vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *J. Neurosci.* 1998, 18, 6480.
176. Taylor M.J., McCulloch D.L. Visual evoked potentials in infants and children. *J. Clin. Neurophysiol.* 1992, 9, 357.
177. Taylor M.J., Fagan E.R. SEPs to median nerve stimulation: normative data for paediatrics. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1988, 71, 323.
178. Tobimatsu S., Kurita-Tashima S., Nakayama-Hiromatsu M., Akazawa K., Kato M. Age-related changes in pattern visual evoked potentials: differential effects of luminance, contrast and check size. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1993, 88, 12.
179. Topp K.S., Tanner K.D., Levine J.D. Damage to the cytoskeleton of large diameter sensory neurons and myelinated axons in vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *J. Comp. Neurol.* 2000, 424, 563.
180. Tsai M.H., Hsu S.P., Huang C.R., Chang C.S., Chuang Y.C. Transient attenuation of visual evoked potentials during focal status epilepticus in a patient with occipital lobe epilepsy. *Acta Neurol. Taiwan* 2010, 19, 131.
181. Tucker J., Prior P.F., Green C.R., Ede G.M., Stevenson J.F., Gawler J., Jamal G.A., Charlesworth M., Thakkar C.M., Patel P. Minimal neuropsychological sequelae following prophylactic treatment of the central nervous system in adult leukaemia and lymphoma. *Br. J. Cancer* 1989, 60, 775.

182. Turkdogan D., Us O., Akyuz G. Visual and auditory event related potentials in epileptic children: a comparison with normal and abnormal MRI findings. *Brain Dev.* 2003, 25, 396.
183. Uberall M.A., Skirl G., Strassburg H.M., Wenzel D., Hertzberg H., Langer T., Meier W., Berger-Jones K., Huk W.J., Korinthenberg R., Beck J.D. Neurophysiological findings in long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia in childhood treated with the BFM protocol 81 SR-A/B. *Eur. J. Pediatr.* 1997, 156, 727.
184. Uberall M.A., Hertzberg H., Meier W., Langer T., Beck J.D., Wenzel D. Visual-evoked potentials in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. The German Late Effects Working Group. *Neuropediatrics* 1996, 27, 194.
185. Uberall M.A., Haupt K., Meier W., Hertzberg H., Beck J.D., Wenzel D. P300 abnormalities in long-time survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood-side effects of CNS prophylaxis? *Neuropediatrics* 1996, 27, 130.
186. Unay B., Ulas U.H., Karaoglu B., Eroglu E., Akin R., Gokcay E. Visual and brainstem auditory evoked potentials in children with headache. *Pediatr. Int.* 2008, 50, 620.
187. Vainionpää L. Clinical neurological findings of children with acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis and during treatment. *Eur. J. Pediatr.* 1993, 152, 115.
188. Vainionpää L., Kovala T., Tolonen U., Lanning M. Chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia may cause subtle changes of the spinal cord detectable by somatosensory evoked potentials. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997, 28, 41.
189. Vainionpää L., Kovala T., Tolonen U., Lanning M. Vincristine therapy for children with acute lymphoblastic leukemia impairs conduction in the entire peripheral nerve. *Pediatr. Neurol.* 1995, 13, 314.
190. Van Brussel M., Takken T., van der Net J., Engelbert R.H., Bierings M., Schoenmakers M.A., Helders P.J. Physical function and fitness in long-term survivors of childhood leukaemia. *Pediatr. Rehabil.* 2006, 9, 267.
191. Vats T., Buchanan G., Mehta P., Ragab A., Hvizdale E., Nitschke R., Link M., Beardsley G.P., Maybee D., Krischer J. A study of toxicity and comparative therapeutic efficacy of vindesine-prednisone vs. vincristine-prednisone in children with acute lymphoblastic leukemia in relapse. A Pediatric Oncology Group study. *Invest. New Drugs* 1992, 10, 231.
192. Verity C.M., Morgan H., Mott M., Oakhill A. Do visual evoked potentials detect neural damage in children treated for cancer? *Dev. Med. Child Neurol.* 1990, 32, 481.
193. Verstappen C.C., Heimans J.J., Hoekman K., Postma T.J. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs* 2003, 63, 1549.
194. Verstappen C.C., Koeppen S., Heimans J.J., Huijgens P.C., Scheulen M.E., Strumberg D., Kiburg B., Postma T.J. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology* 2005, 64, 1076.
195. Visioli-Melo J.F., Rotta N.T. Assessment through P300 of epileptic and non-epileptic children and school performance. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2000, 58, 476.
196. Wagner W. Scalp, earlobe and nasopharyngeal recordings of the median nerve somatosensory evoked P14 potential in coma and brain death. Detailed latency and amplitude analysis in 181 patients. *Brain* 1996, 119, 1507.
197. Wang M., Wu Y., Culver D.G., Glass J.D. The gene for slow Wallerian degeneration (Wld(s)) is also protective against vincristine neuropathy. *Neurobiol. Dis.* 2001, 8, 155.
198. Wang W.S., Chiou T.J., Liu J.H., Fan F.S., Yen C.C., Chen P.M. Vincristine-induced dysphagia suggesting esophageal motor dysfunction: a case report. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2000, 30, 515.
199. Wang M.S., Wu Y., Culver D.G., Glass J.D. Pathogenesis of axonal degeneration: parallels between Wallerian degeneration and vincristine neuropathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2000, 59, 599.
200. Weisfeld-Adams J.D., Dutton G.N., Murphy D.M. Vincristine sulfate as a possible cause of optic neuropathy. *Pediatr. Blood Cancer* 2007, 48, 238.

201. Woolf C.J., Mannion R.J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999, 353, 1959.
202. Wright M.J., Halton J., Martin R.F., Barr R.D. Long-term gross motor performance following treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Med. Pediatr. Oncol.* 1998, 31, 86.
203. Zaragoza M.R., Ritchey L., Walter A. Neurologic consequences of accidental intrathecal vincristine: a case report. *Med. Pediatr. Oncol.* 1995, 24, 61.
204. Zgorzalewicz M. Endogenne i egzogenne potencjały wywołane w najczęstszych zespołach neurologicznych wieku rozwojowego. *Przegl. Lek.* 2001, 58, Supl. 1, 16.
205. Zgorzalewicz M. Znaczenie potencjałów wywołanych bodźcem wzrokowym i słuchowym w patofizjologii migreny i bólu głowy typu napięciowego u dzieci i młodzieży. Analiza kliniczno-elektrofizjologiczna. Dział Wydawnictw Uczelnianych Akademii Medycznej w Poznaniu, Poznań 2003.
206. Zgorzalewicz M. Long latency auditory evoked potentials in schoolchildren and adolescents with epilepsy. *Przegl. Lek.* 2006, 63, Supl 1, 8.
207. Zgorzalewicz M., Nowak R. P300 event-related potential in epileptic children and adolescents. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2000, 34, Supl. 1, 109.
208. Zou C., Zhao Z., Tang L., Chen Z., Du L. The effect of lead on brainstem auditory evoked potentials in children. *Chin. Med. J.* 2003, 115, 565.